ORSAY
Serie A
N° d'ordre 1435

THESE

présentée

A L'UNIVERSITE DE PARIS-SUD

CENTRE D'ORSAY

pour obtenir le grade de

DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

par

Arielle MILLIET-RICHARD

Synthèse partielle d'une holothurinogénine à partir d'alcaloïdes des Buxus et du cycloartenol

Soutenue le 5 Mars 1975 devant la Commission d'Examen:

MM. M.FETIZON Président

M. BARBIER

G. OURISSON Examinateurs

M. GOLFIER

Mme F. KHUONG-HUU

ORSAY

Serie A

N° d'ordre

THESE

présentée

A L'UNIVERSITE DE PARIS-SUD

CENTRE D'ORSAY

pour obtenir le grade de

DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

par

Arielle MILLIET-RICHARD

Synthèse partielle d'une holothurinogénine à partir d'alcaloïdes des Buxus et du cycloartenol

Soutenue le 5 Mars 1975 devant la Commission d'Examen:

MM. M. FETIZON Président

M. BARBIER

G. OURISSON Examinateurs

M. GOLFIER

Mme F. KHUONG-HUU

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur Marcel FETIZON
Professeur à la Faculté d'Orsay,

qui a bien voulu me faire l'honneur
de présider le jury de cette thèse.

A Monsieur Michel BARBIER
Maître de Recherche à l'Institut de
Chimie des Substances Naturelles de
Gif-sur-Yvette,

A Monsieur Guy OURISSON
Professeur à la Faculté
Louis Pasteur de Strasbourg,

A Monsieur Michel GOLFIER
Maître de Conférence à la Faculté
d'Orsay,

A Madame Françoise KHUONG-HUU
Maître de recherche à l'Institut de
Chimie des Substances Naturelles de
Gif-sur-Yvette,

qui ont accepté de juger ce travail.

En témoignage de respectueuse gratitude.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548126_0032

A Monsieur Maurice-Marie JANOT

Membre de l'Académie des Sciences

Membre de l'Académie Nationale de Médecine

qui m'a fait l'honneur de
m'accueillir dans son laboratoire.

A Monsieur Robert GOUTAREL

Directeur scientifique au Centre National
de la Recherche Scientifique

qui m'a confié ce travail et m'a
prodigué ses conseils avec
beaucoup de bienveillance.

A Madame Françoise KHUONG HUU

Maître de Recherche au Centre National
de la Recherche Scientifique

qui a dirigé ce travail avec
tout son dynamisme et m'a fait
bénéficier de son expérience
scientifique.

En témoignage de profonde reconnaissance.

Je tiens également à remercier :

- Le Centre National de la Recherche Scientifique qui a permis la réalisation matérielle de ce travail ;

- Les services de RMN, de Spectrométrie de Masse et de Microanalyse de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles ;

- Le laboratoire d'Extraction de Gif-sur-Yvette.

J'adresse également mes remerciements à tous les membres du Service de M. POTIER et plus particulièrement à ceux qui, à des titres divers, m'ont aidée et conseillée :

E. BENECHIE, M. BROUARD, D. HERLEM, Y. HUBERT BRIERRE, M.J. MAGDELEINE, R.S. RAZAFINDRAMBAO, J.O. SANTA MARIA, L. TCHISSAMBOU ;

et M. Paul Elie FOUCHE, des Laboratoires FOUCHE qui m'a aimablement fournit de l'huile de noix vomique.

A mes parents,

A mes enfants,

A mon mari qui m'a beaucoup aidée
dans la réalisation de ce travail.

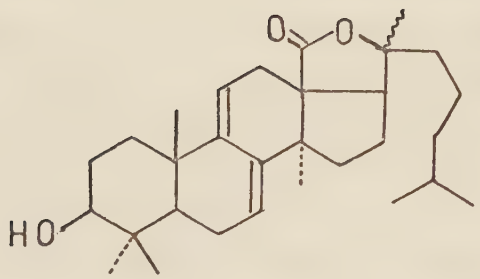
AVANT-PROPOS

Depuis ces dernières années, l'étude des produits naturels contenus dans les organismes terrestres tels que les plantes et les champignons a beaucoup retenu l'attention des chimistes, ce qui leur a permis de découvrir de nombreuses molécules physiologiquement actives. Au contraire bien que l'étude des produits biologiques d'origine marine (vitamine A, vitamine D, ...) ait toujours conduit à des résultats intéressants, on ne constate encore aujourd'hui qu'un faible pourcentage d'étude chimique réalisée à partir des 500.000 espèces marines connues. Il est vrai que depuis quelques années on observe un intérêt grandissant pour l'océanographie chimique notamment en ce qui concerne les toxines d'origine marine et les hormones des animaux marins.

Les concombres de mer ou "holothuries" sont peut-être les moins attrayants des échinodermes (invertébrés marins) de par leur aspect et leur consistance, cependant ils possèdent des particularités qui les rendent intéressants d'une part pour les gastronomes, en effet ce sont des délices culinaires chinois, d'autre part pour les zoologistes : ils vivent en symbiose avec des poissons thermomètres (carapus species) qui se dissimulent dans leur anus quand un agresseur s'approche ; enfin pour les chimistes, car ils sont munis d'un système défensif localisé soit à la surface de la peau, soit dans des glandes appelées "tubules de Cuvier" dont les extraits sont cytotoxiques et hémolytiques.

Les premiers travaux sur la nature de l'holothurine, principe actif antitumoral ont été effectués par l'équipe de Chanley (1) ces travaux et ceux qui suivent, ont permis d'établir la structure de plusieurs holothurinogénines dont la plus simple est la seychellogénine (2). Seule restait à déterminer pour cette dernière la stéréochimie en

20. C'est la synthèse de la Seychellogénine qui fait l'objet de ce travail.



SOMMAIRE

INTRODUCTION 1

TRAVAUX ANTERIEURS SUR LES HOLOTHURINOGENINES 4

CHAPITRE I 9

Préparation d'une matière première à partir des alcaloïdes des buis 9

A - Etude de la réactivité d'une cétone conjuguée au cyclopropane 10

B - Etude de la désamination en 3 et en 20 14

C - Exemples de réactions assistées entre 3 et 30 25

D - Préparation d'une matière première à partir des alcaloïdes des buis 30

CHAPITRE II 37

Préparation d'un composé fonctionalisé en 20 à partir du cycloarténol 37

CHAPITRE III 43

Etude des cyclisations radicalaires 18 → 20 en série des triterpenes tetracycliques 43

CHAPITRE IV 57

Etude de la stéréochimie de l'attaque par des réactifs de Grignard de carbonyles en position 20 57

CHAPITRE V 73

Détermination de la stéréochimie en 20 de la seychellogenine ... 73

CHAPITRE VI 81

Hémisynthèse de la seychellogenine à partir de la cycloprotobuxine F 81

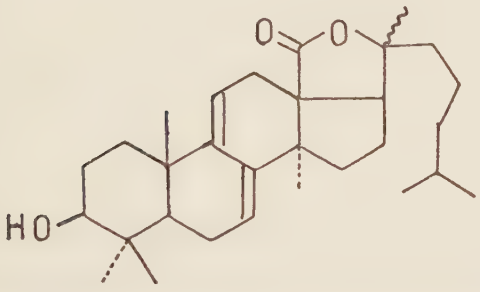
PARTIE EXPERIMENTALE 87

CONCLUSION 136

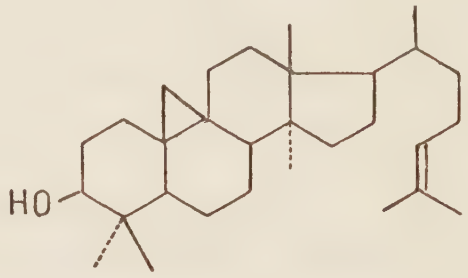
BIBLIOGRAPHIE 140

INTRODUCTION

L'hémisynthèse de la seychellogenine, nécessite une matière première qui possède un squelette voisin. Le cycloarténol, qui d'ailleurs est présent dans les holothuries, répond à cette exigence. En effet il possède le squelette des holothurinogénines et son cyclopropane doit permettre d'accéder au diène hétéroannulaire de la seychellogénine.



Seychellogenine



Cycloartenol

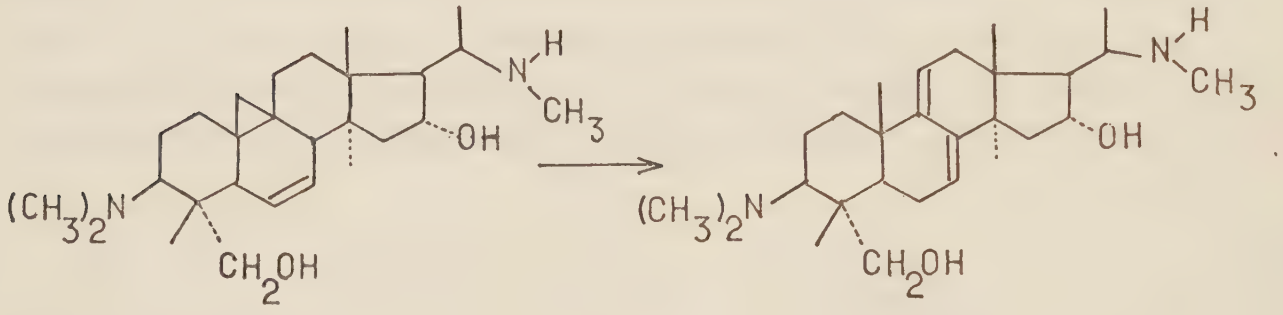
Des quantités appréciables de cycloarténol, ont pu être extraites de l'insaponifiable d'huile de noix vomique (3) par le laboratoire d'extraction de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette.

D'un autre côté, un travail avait été réalisé dans notre équipe sur la chimie des alcaloïdes des buis (4), (5), (6), (7) ; ces alcaloïdes possèdent également un squelette triterpénique mais leur chaîne latérale branchée en 17 ne possède que deux carbones. Il paraissait intéressant de connaître les possibilités de dégradation de ces alcaloïdes en molécules plus simples qui permettraient de réaliser

différentes synthèses dans le domaine des triterpènes tétracycliques.

Trois alcaloïdes ont été utilisés pour ce travail.

La cyclomicrophylline B extraite de Buxux balearica (4) possède une double liaison 6,7 qui permet par ouverture du cyclopropane d'accéder directement au diène hétéroannulaire(18) présent dans la seychellogenine.



Cyclomicrophylline

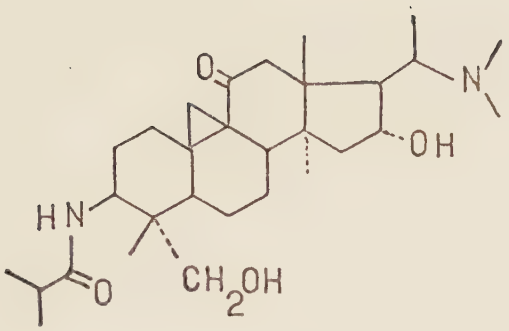
La N-isobutyrylcycloxobuxidine F (4) qui est l'un des alcaloïdes les plus complexes des buis, a été étudiéedans le cadre de ce travail ce qui a permis de compléter les connaissances sur sa réactivité, bien qu'en raison de la complexité de cette molécule il n'ait pas été possible d'achever à partir de cet alcaloïde une synthèse de la seychellogenine.

Enfin la cycloprotobuxine F extraite de Buxus madagascarica (7) en quantité beaucoup plus faible mais de structure plus simple a permis de réaliser en peu d'étapes cette synthèse.

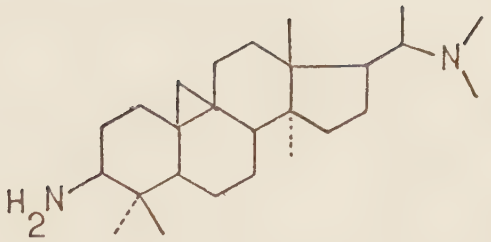
Les problèmes posés par l'hémisynthèse de la seychellogenine à partir des triterpènes tétracycliques sont de trois ordres :

a) Réaliser une cyclisation lactonique 18 → 20 à partir d'un groupement convenablement choisi (alcool secondaire ou tertiaire).

b) Déterminer en fonction de ces résultats la stéréochimie de la seychellogenine.



Nisobutyrylcycloxobuxidine F



Cycloprotobuxine

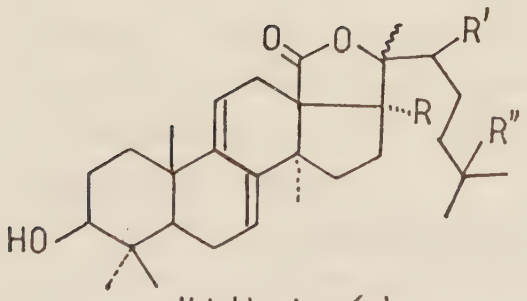
c) Obtenir un diène conjugué hétéroannulaire à partir du cyclopropane 9 →19.

TRAVAUX ANTERIEURS SUR LES HOLOTHURINOGENINES.

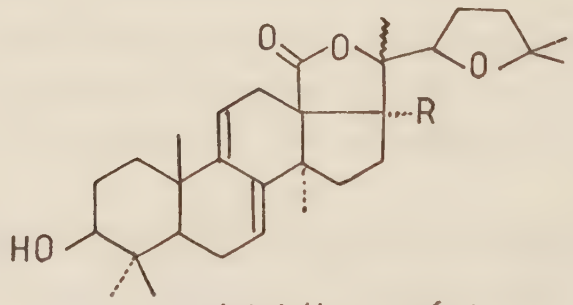
L'holothurine, toxine extraite des holothuries, est un glycoside triterpènoïdique hydrolysable en aglycones, monosaccharides et acide sulfurique. Les sucres sont fixés en 3 suivant la séquence (8) : Aglycone - xylose - glucose - 3-méthoxyglucose - quinovose.

L'acide sulfurique serait attaché à la molécule de xylose sous forme de sel de sodium.

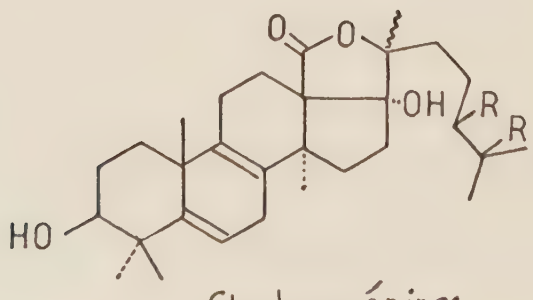
Les structures des aglycones ont été établies par différentes équipes (9). C'est ainsi que l'on peut classer les holothurinogénines en 3 groupes : les holothurinogénines (8), les oxydoholothurinogénines et les stychopogénines (10).



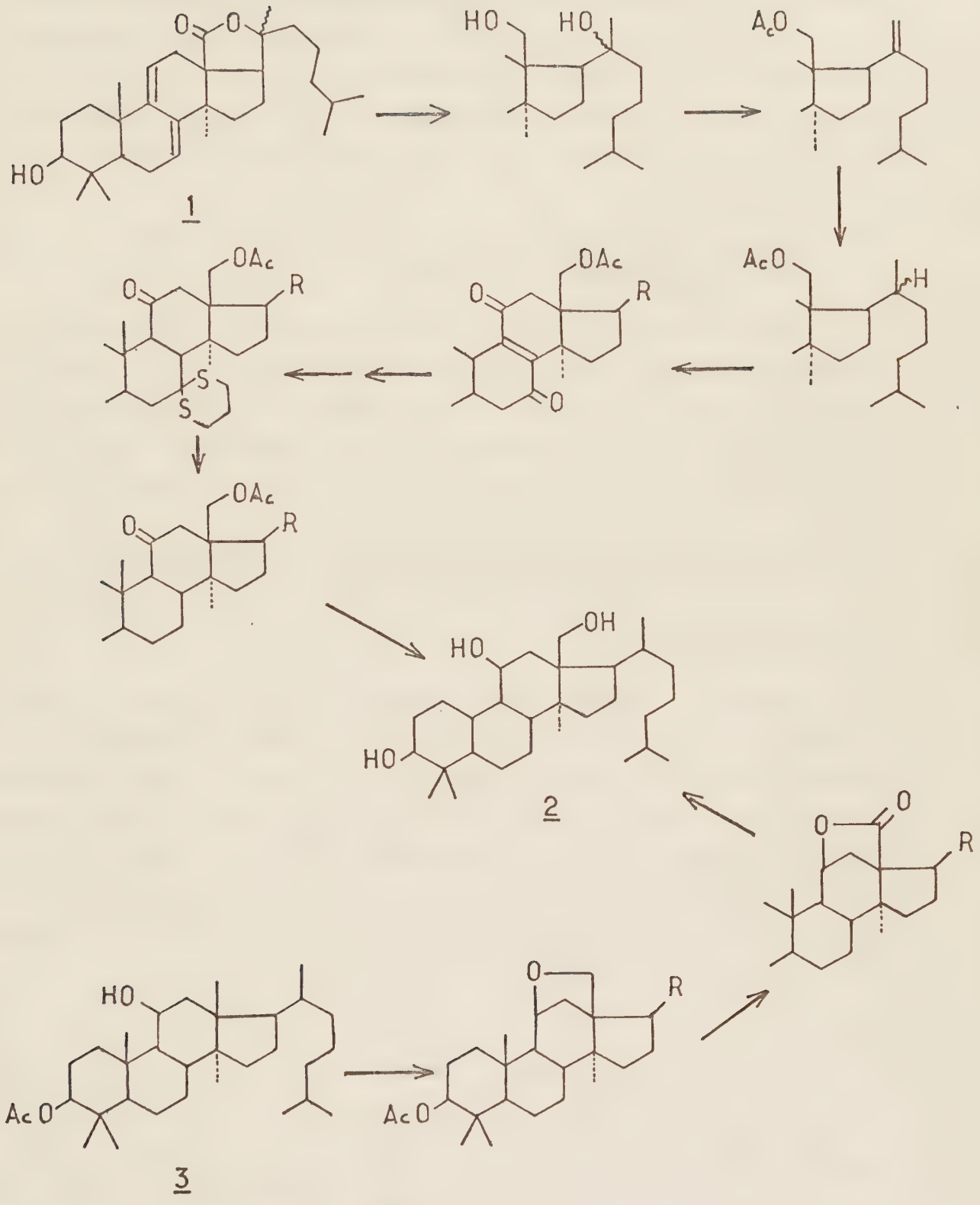
Holothurinogénines



Oxydoholothurinogénines



Stychopogénines



1

2

3

En fait les holothurinogénines et les oxydoholothurinogénines ne sont que des artefacts obtenus au cours de l'hydrolyse acide des sucres, les holothurines de départ ne présentent pas l'absorption U.V. caractéristique du diène hétéroannulaire conjugué . CHANLEY (8) montre que par hydrolyse enzymatique de l'holothurine il obtient un mélange d'aglycones possédant tous un hydroxyl 12 α axial et une double liaison 9-11.

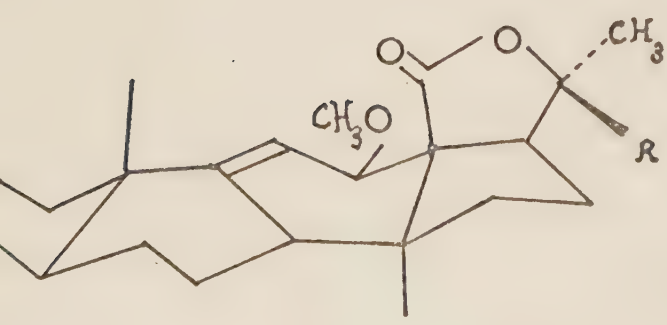
Structure des holothurinogénines.

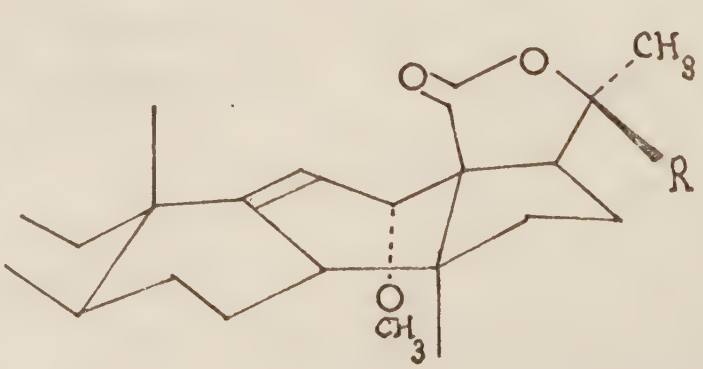
C'est l'équipe de ROLLER TURSCH et DJERASSI (2) qui a effectué le travail le plus probant pour établir la structure des holothurinogenines. Ils ont converti la seychellogénine 1 en lanostane-3 β, 11 β, 18 triol 2 qu'ils ont comparé avec un échantillon identique obtenu à partir de l'hydroxy-11 β acetoxy-3 β lanostane 3 suivant le schéma page 7.

Cette démonstration laissait indéterminée la stéréochimie en 20.

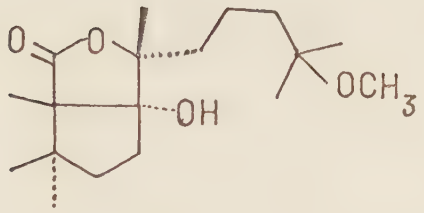
Stéréochimie en 20.

CHANLEY (8) suppose que le méthyle 21 est au dessous du plan de la lactone, car il observe que le signal 1H RMN du méthyle 21 dans les méthoxy 12 β néoholothurinogénines 4 est déplacé de façon significative vers les champs faibles (spectre effectué dans la deuteriopyridine) par rapport à celui des holothurinogénines, à cause de la proximité des groupements méthyle 21 et méthoxy 12, un tel effet n'est pas observé pour les composés 12 α methoxy 5 dans lesquels le groupement OMe est trop éloigné du méthyle 21.

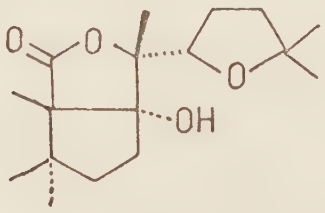




De son côté HABERMEHL (11) arrive à une conclusion inverse par comparaison des déplacements chimiques des méthyles 21 des composés 6 et 7.

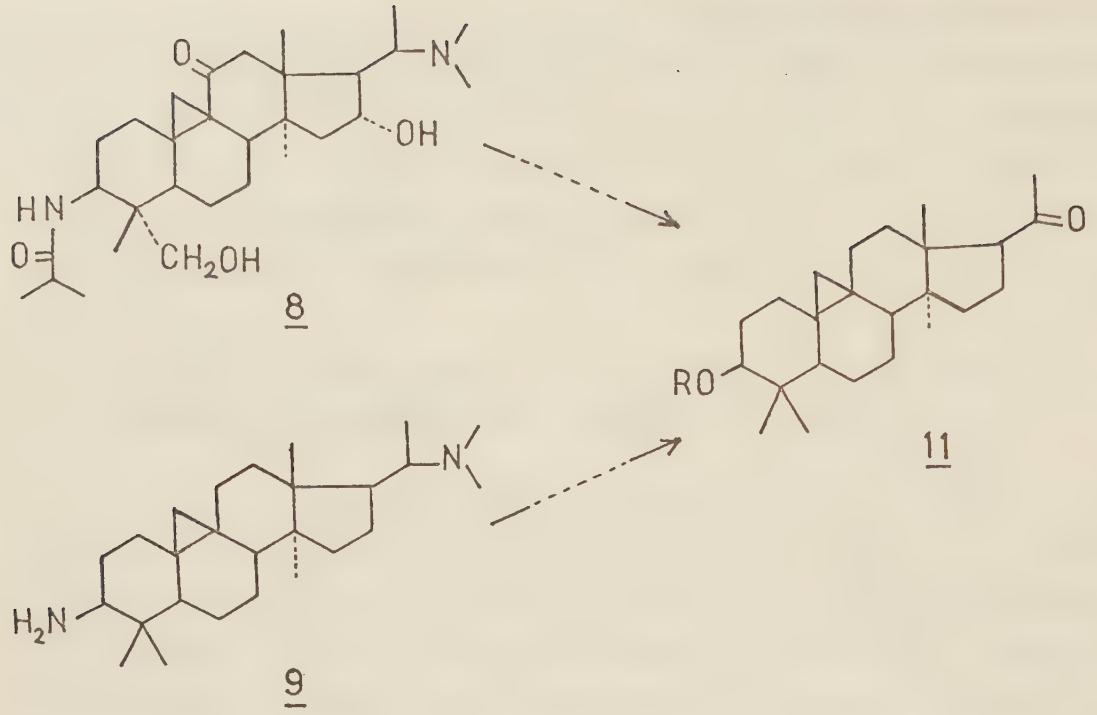


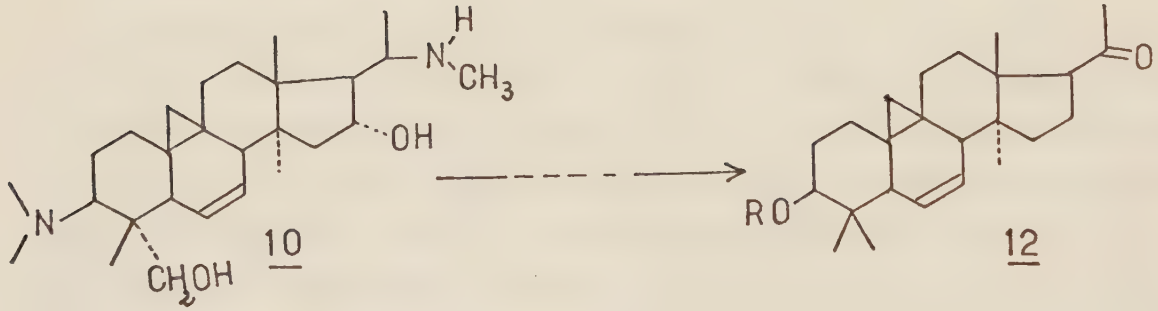
6



7

Les arguments de CHANLEY paraissent plus convaincants cependant une démonstration supplémentaire semble nécessaire.





(**) La stéréochimie 4β axiale avait été attribuée jusqu'à présent au groupement CH_2OH (18) (76) (77) pour les alcaloïdes des buis. Depuis la spectrométrie RMN du ^{13}C a permis d'attribuer définitivement la stéréochimie 4α équatoriale à ce groupement (74), ce résultat a été confirmé par une étude cristallochimique aux rayons X (75).

CHAPITRE I

PREPARATION D'UNE MATIERE PREMIERE A PARTIR DES ALCALOIDES DES BUIS.

De nombreux alcaloïdes des Buxus sont des molécules polyfonctionnelles dérivés du cyclo-9β , 19 triméthyl-4, 4', 14α (5α)-pregnane, telles la N.isobutyryl-cycloxobuxidine F8 (4), la cyclomicrophylline B10 (4), la cycloprotobuxine-F9 (7). La Nisobutyrylcycloxobuxidine F8, et la cyclomicrophylline B10 sont isolées du Buxus balearica en quantité relativement abondante (4), la cycloprotobuxine F9 plus rare est isolée du Buxus madagascarica (7).

La première étape de l'hémisynthèse de la seychellogénine à partir des alcaloïdes des Buxus consiste à préparer des dérivés tels 11 et 12 possédant deux fonctions oxygénées différentes en 3 et en 20.

Les groupements fonctionnels de ces alcaloïdes ne se comportent pas toujours comme les groupements semblablement situés sur un stéroïde car leur squelette est différent. Aussi, leur réactivité a été étudiée séparément afin d'établir l'ordre dans lequel les réactions devront être effectuées pour parvenir à un dérivé de type 11 ou 12.

Ce chapitre traitera de :

A - La réactivité de la cétone en 11 conjuguée au cyclopropane.

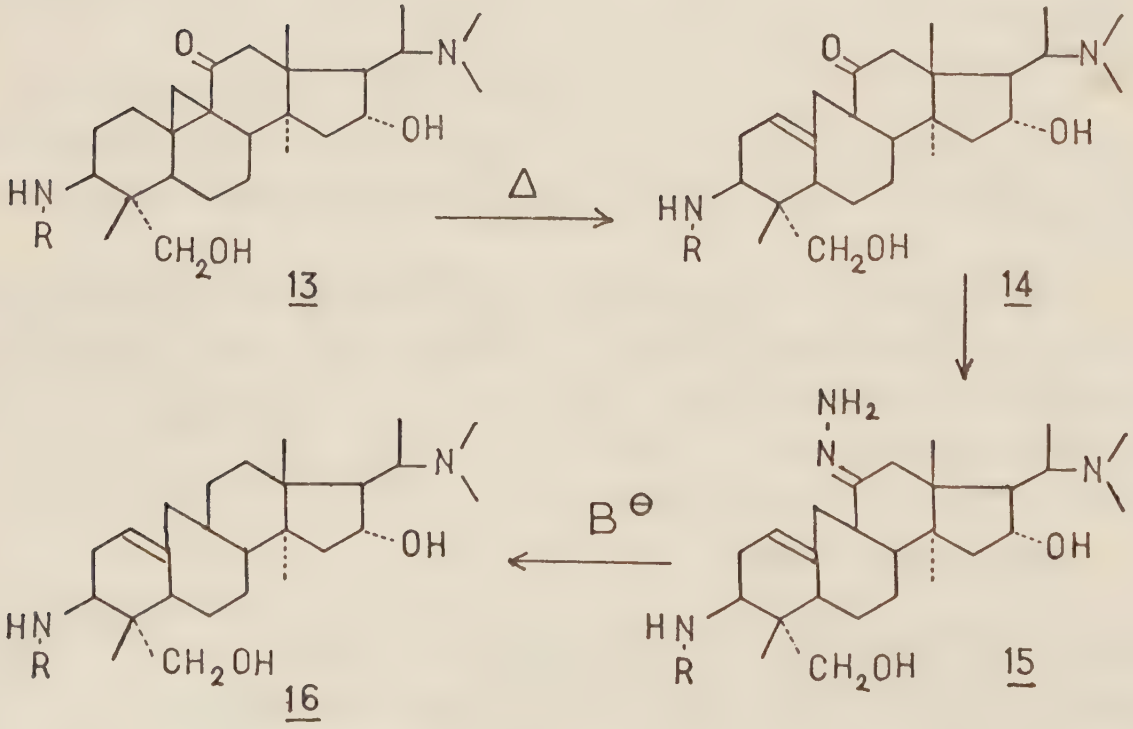
B - La désamination en 3 et en 20.

C - Des réactions assistées entre 3 et 30 (**) page 8.

A - Etude de la réactivité de la cétone en 11 conjuguée au cyclopropane.

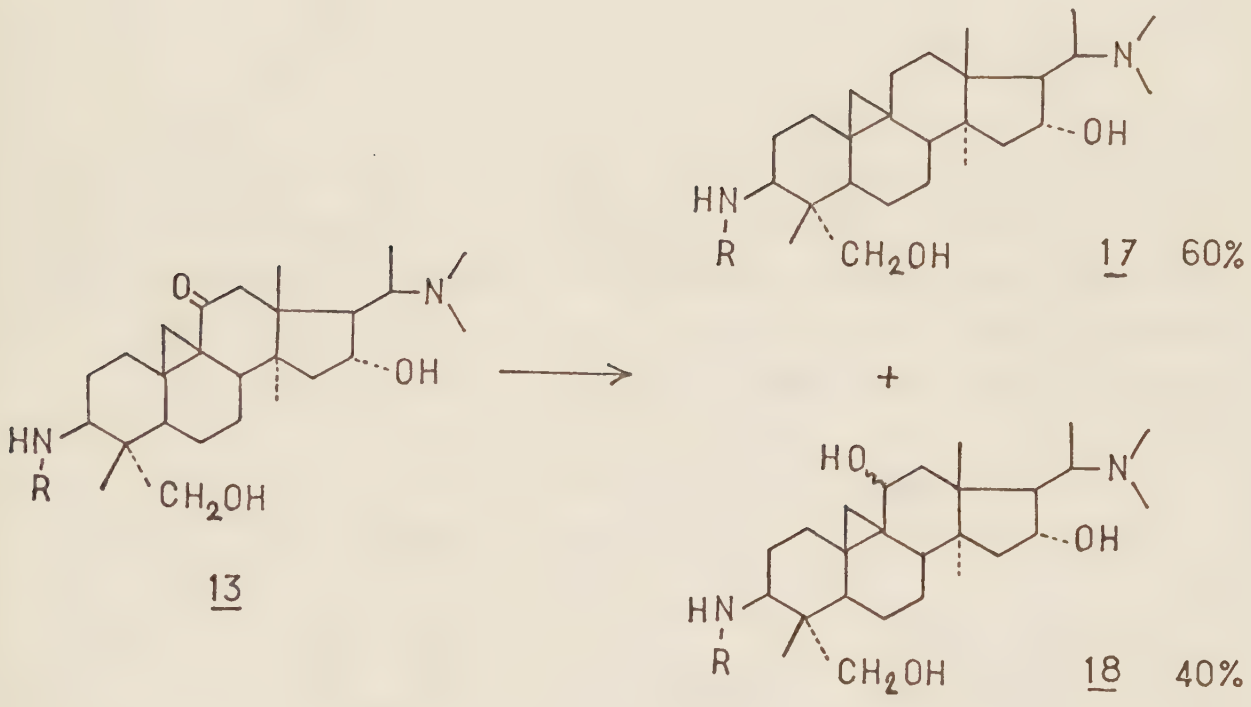
Tout comme en série stéroïde la cétone en 11 de la Nisobutyryl-cycloxobuxidine F8 est très encombrée, mais son comportement est surtout dicté par sa conjugaison avec le cyclopropane.

La réduction selon WOLF KISHNER de la cétone 13 conduit à un dérivé oléfinique B homo 16 (12). En effet l'hydrazone ne peut se former en position 11 très encombrée par le cyclopropane et c'est seulement après l'ouverture du petit cycle, par pyrolyse dans le milieu réactionnel 14 que se forme l'hydrazone 15 qui évolue ensuite de la façon habituelle 16.



Cette réaction ne permet donc pas d'éliminer le carbonyle en 11 sans modifier le squelette de la molécule.

Il a été possible (4) d'obtenir une hydrogénolyse partielle de la cétone en 11 par action de l'hydrure mixte d'aluminium et de lithium dans le dioxanne à reflux pendant 96 heures : 60 % dérivé dihydro-deoxo 17 et 40 % de mélange d'alcools isomères en 11 18.

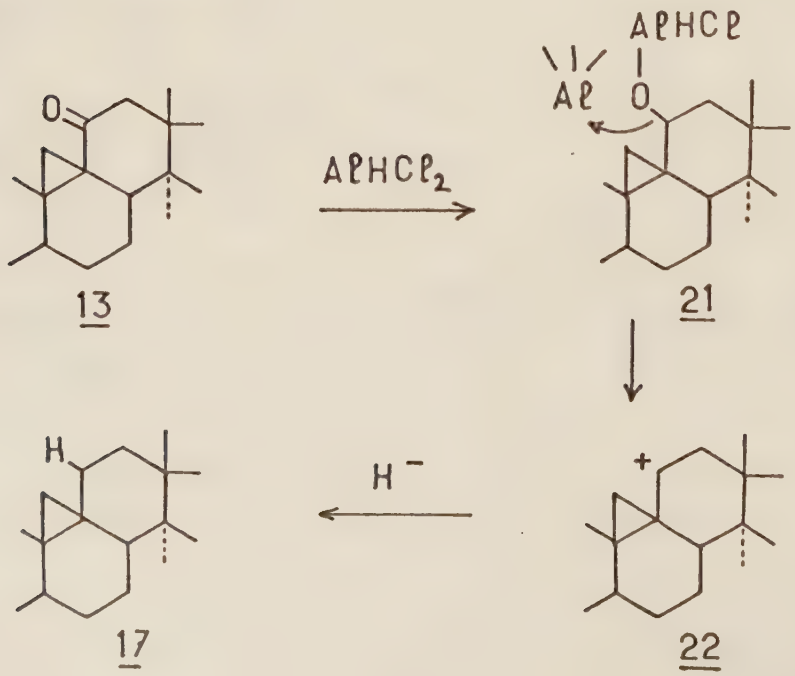


Il est raisonnable de comparer le système cyclopropane-cétone, à une cétone conguguée à une oléfine.

B.R. BROWN et coll. (13) ont obtenu l'hydrogénolyse d'une cétone conjuguée 19 par action du réactif d'Eliel $ALCL_3/LiALH_4$ 1:1 20.

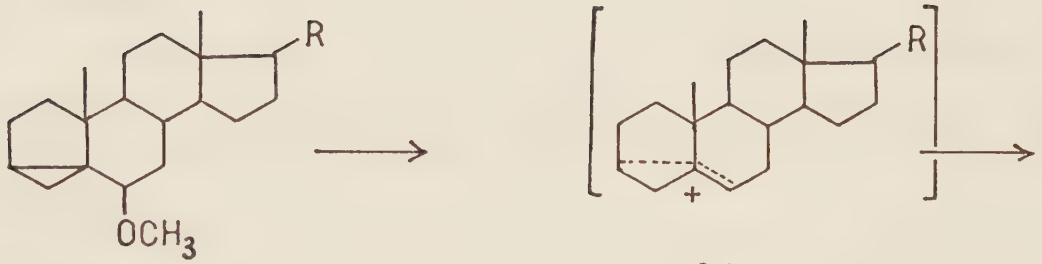
19 20

Cette technique appliquée à la cétone conjuguée au cyclopropane 13 nous a donné 90 % de dérivé hydrogénolysé 17. La réaction doit vraisemblablement passer par un carbocation intermédiaire 22 dont la formation serait facilitée par sa conjugaison avec le cyclopropane et par la présence d'un acide de Lewis 21.

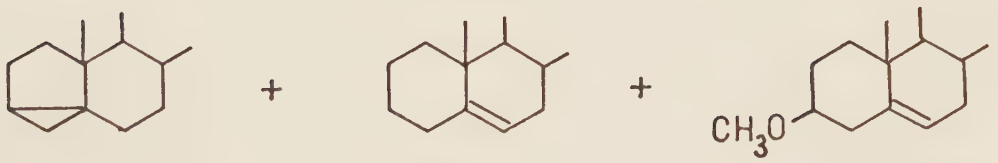


13 21 17 22

A. ROMEO et M.P. PARADISI (14) ont observé une réactivité comparable de la part d'un méthoxyle conjugué à un cyclopropane 23, ils postulent la formation intermédiaire du cation i-steroïde 24 qui explique la composition du mélange qu'ils obtiennent 25, 26, 27.



23 24



25 70% 26 7% 27 18%

B - Etude de la désamination en 3 et en 20.

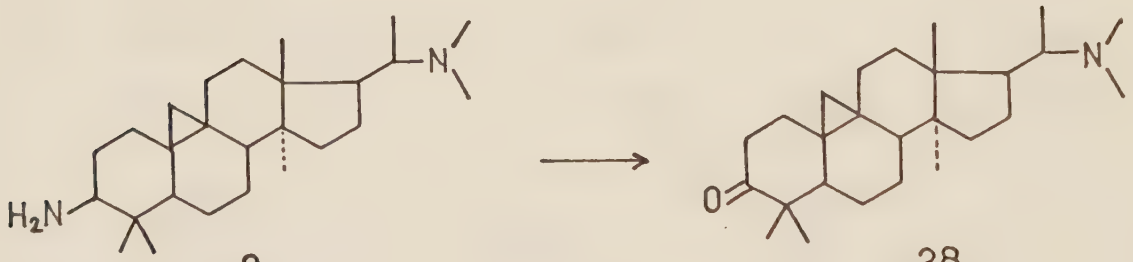
Les alcaloïdes des buis sont soit des diamines 3,20 soit des monoamines en 3. Les amines peuvent être primaires, secondaires ou tertiaires. La désamination a été étudiée dans chaque cas car elle dépend non seulement du degré de substitution de l'amine mais aussi des fonctions avoisinantes.

1°) Amines primaires et secondaires.

La technique la plus courante pour obtenir une fonction oxygénée à partir d'une amine est de transformer une amine primaire ou secondaire en cétone par l'intermédiaire d'une chloramine selon la technique de RUSCHIG (15).

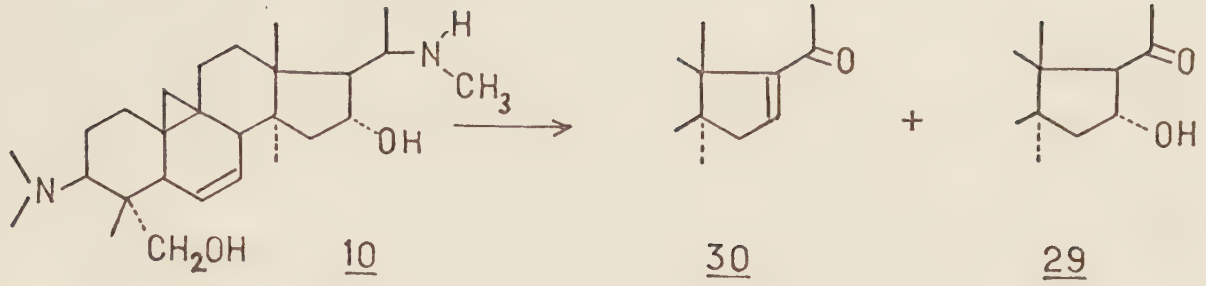
$$RR'CH\ NR''H \xrightarrow{NCS} RR'CH\ NR''Cl \xrightarrow{OH^-} RR'C = NR'' \xrightarrow{H_3O^+} RR'C = O + H_2NR''$$

Par cette technique la cycloprotobuxine F9 a été transformée en aminocétone 28.



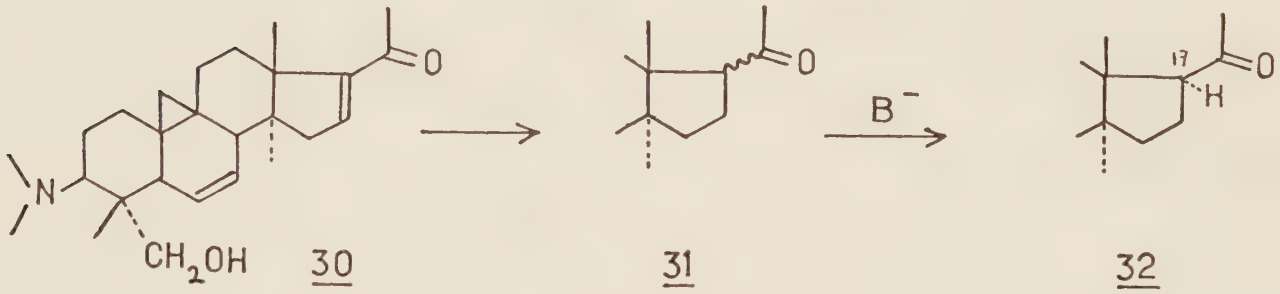
9 28

De même la désamination selon RUSCHIG de l'amine secondaire en 20 de la cyclomicrophylline B10 conduit à une cétone 29. Cette réaction s'accompagne d'une déshydratation partielle de l'alcool en 16 30 (16) (17).



10 30 29

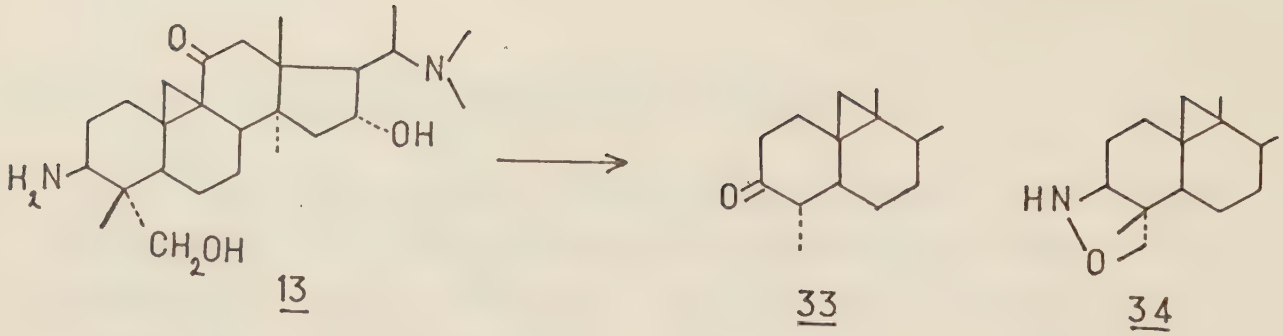
La cétone conjuguée 30 peut être hydrogénée en présence de charbon palladié et conduit à un mélange de cétones isomères en 17 31 qui s'épimérise en milieu basique ce qui permet d'isoler la cétone 17α H 32.



30 31 32

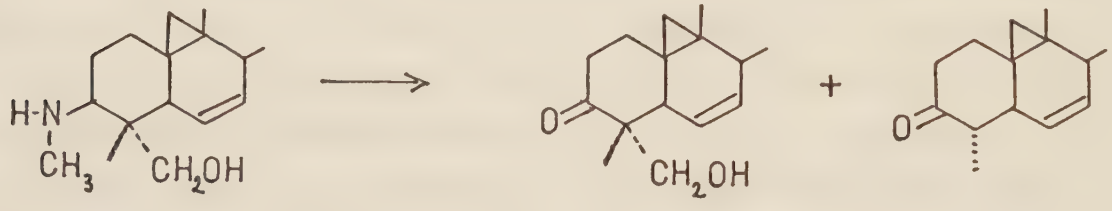
- Amines primaires et secondaires en 3 voisines d'un alcool en 30 (17) (72).

La cycloxobuxidine F 13 dans les conditions de la réaction de RUSCHIG, conduit à deux produits ayant les structures 33 et 34.



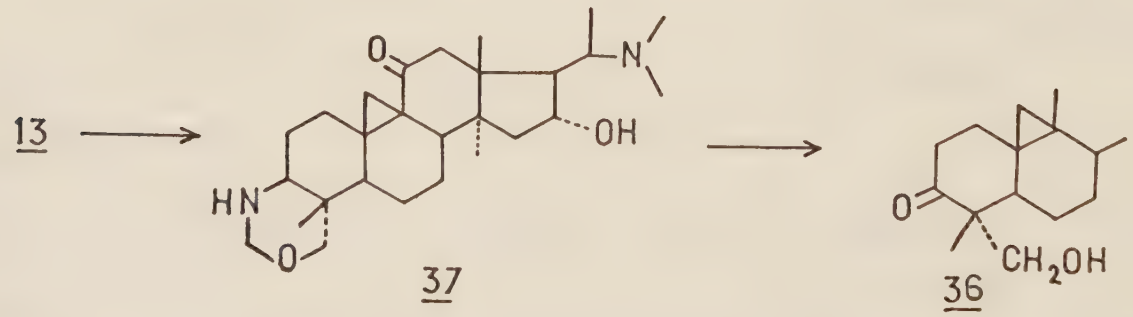
13 33 34

La réaction effectuée sur une amine secondaire de type 35 conduit à un mélange de cétol 36 et du dérivé du type 33 (18)



35 36 33

Par contre la cycloxobuxoxazine C 37 qui est obtenue par chauffage de la cycloxobuxidine F 13 avec le formaldéhyde dans le dioxanne, traitée dans les conditions de la réaction de RUSCHIG, conduit au seul cétol 36. Ici l'alcool primaire en 30 a été conservé.



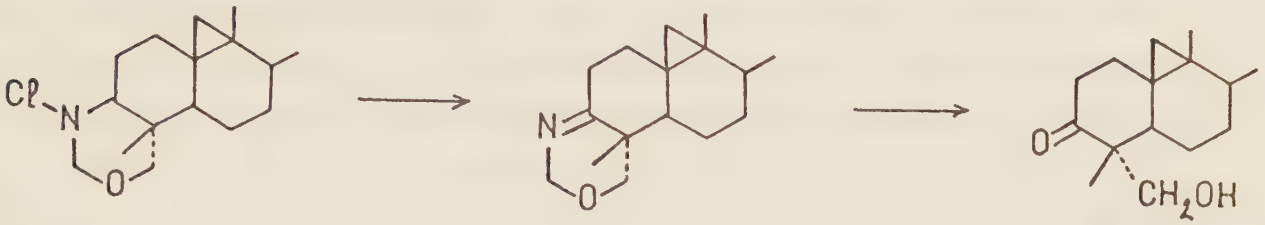
13 37 36

Ce cétol 36 traité en milieu alcalin donne une très faible quantité de produit de rétroaldolisation 33.

Ces différences de réactivité peuvent être expliquées grâce à l'examen des chloramines préparées au début de la réaction.

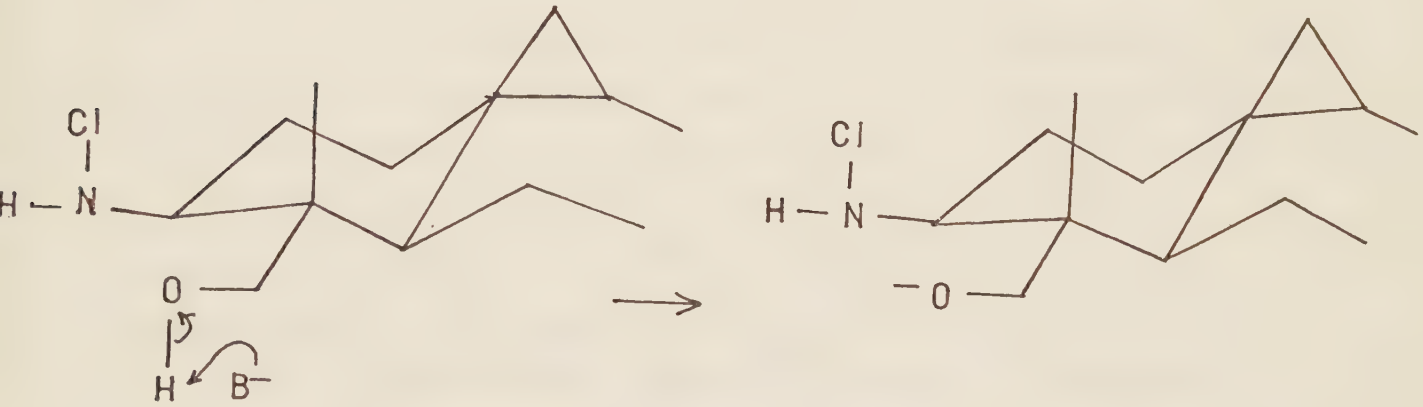
La cycloxobuxoxazine C 37 conduit à une chloramine cyclique,

qui par traitement en milieu alcalin donne une imine cyclique, laquelle conduit au cétol 36 par hydrolyse acide.

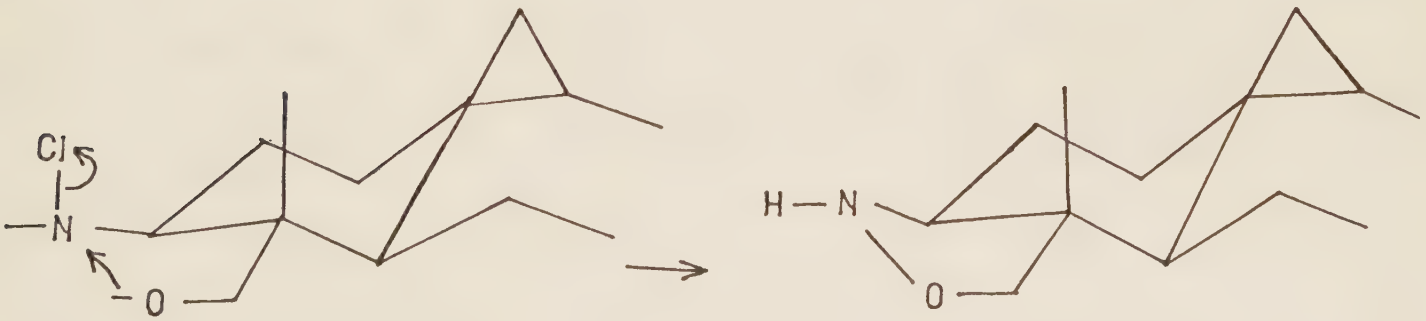


36

Par contre la chloramine de l'amine primaire peut évoluer de façon différente :

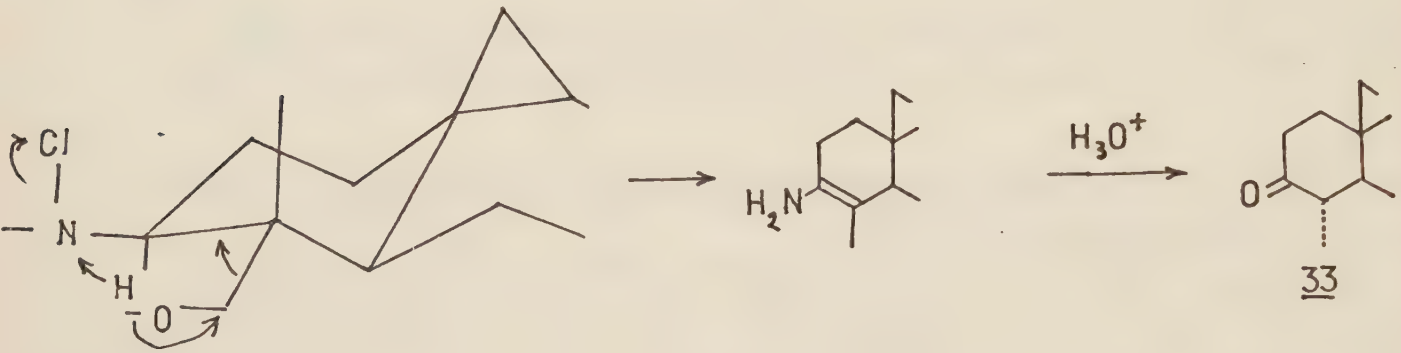


En milieu basique, l'alcool primaire est transformé en alcoolate, qui peut évoluer ensuite de deux façons.



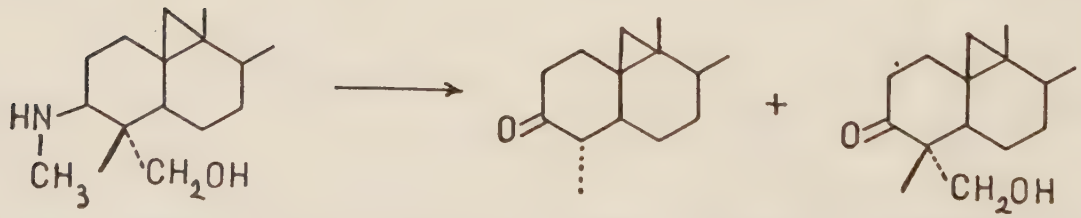
34

Soit l'alcoolate effectue une attaque nucléophile sur l'azote et conduit à l'isoxazolidine 34 par une cyclisation intramoléculaire. Ou bien la molécule perd du formol par un mécanisme concerté faisant intervenir un transfert d'hydrure sur l'azote et conduit à une énamine qui évolue ensuite pour donner la cetone 33 dans laquelle le méthyle 31 se met tout naturellement en position équatoriale α .



33

Il faut noter que dans ces deux cas, l'azote subit une attaque nucléophile intramoléculaire (19). Ces attaques sont très sensibles à l'encombrement stérique ce qui est démontré par le comportement différent de la chloramine de l'amine secondaire 35.



35 33 36

Dans ce cas l'azote est trop encombré pour subir une attaque nucléophile de la part de l'alcoolate et il ne se forme pas d'isoxazolidine.

Par contre l'hydrure est plus petit et peut effectuer une attaque sur l'azote. 20 % de produit 33 ayant perdu une molécule de formol est obtenu, le produit principal est le cétol 36, produit résultant de la déhydrohalogénation classique de la chloramine.

Il sera donc nécessaire pour la synthèse projetée d'effectuer une cyclisation de l'amine primaire 13 en oxazanne 37 avant de procéder à une désamination en 3 de la molécule afin de conserver le carbone 30.

2°) Amines tertiaires.

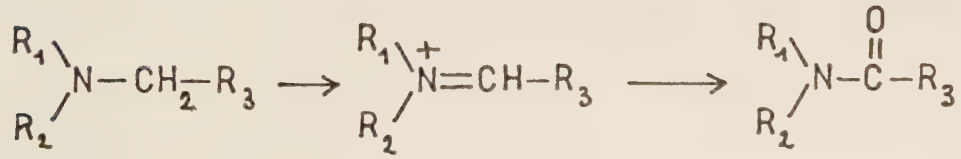
Les essais de déméthylation selon la technique de von BRAUN au bromure de cyanogène des amines tertiaires aussi bien en 3 (à cause de l'encombrement stérique dû aux méthyles 30 et 31 ou à l'alcool 30) ou en 20 (comme en série stéroïde) ont été négatifs.

Les oxydations de ces amines tertiaires peuvent conduire à des amides qui permettent d'accéder à des amines secondaires dont la désamination a été étudiée précédemment.

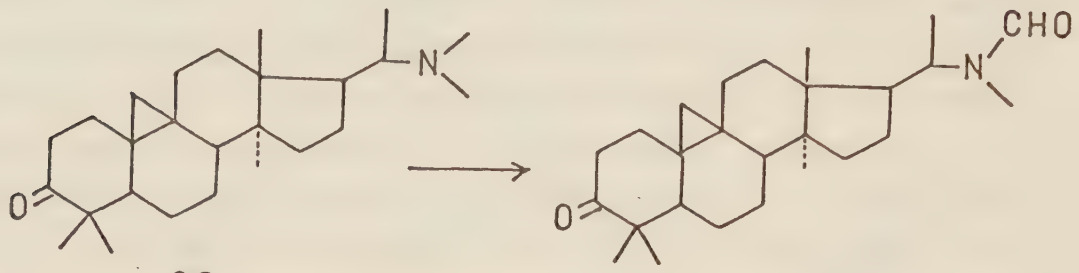
La photodéméthylation de ces amines tertiaires étudiée dans notre équipe a été envisagée également.

a) Oxydation des amines tertiaires.

L'oxydation des amines tertiaires a déjà fait l'objet de nombreux travaux qui sont résumés dans la thèse d'Adrien CAVE (20). Cette oxydation qu'elle soit effectuée avec CrO_3, MnO_2, $KMnO_4$ ou OsO_4 conduit en général à des amides par l'intermédiaire d'un immonium.

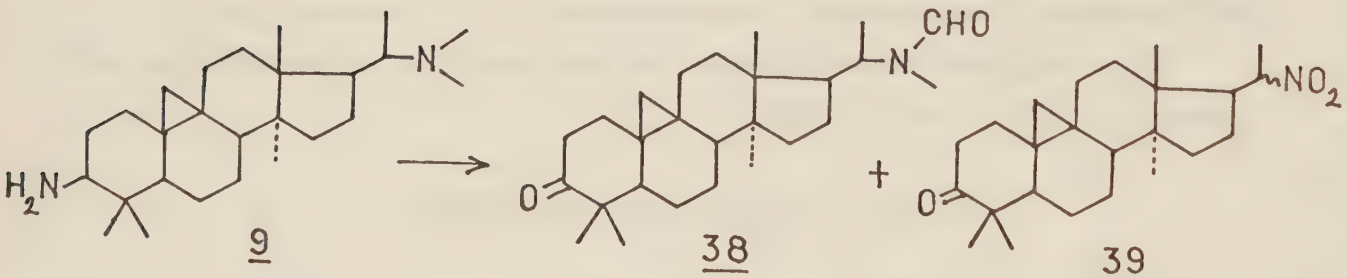


L'aminocétone 28 obtenue à partir de la cycloprotobuxine F, oxydée par l'anhydride chromique dans la pyridine conduit au formamide 38.



28 38

D'autre part la cycloprotobuxine F 9 oxydée par le tétroxyde de ruthénium conduit directement à l'amide cétone 38. Il se forme également un peu de dérivé nitré 39 (caractérisé par son absorption IR à 1550 cm^{-1} et son pic moléculaire $M^{+\cdot}$ 387).

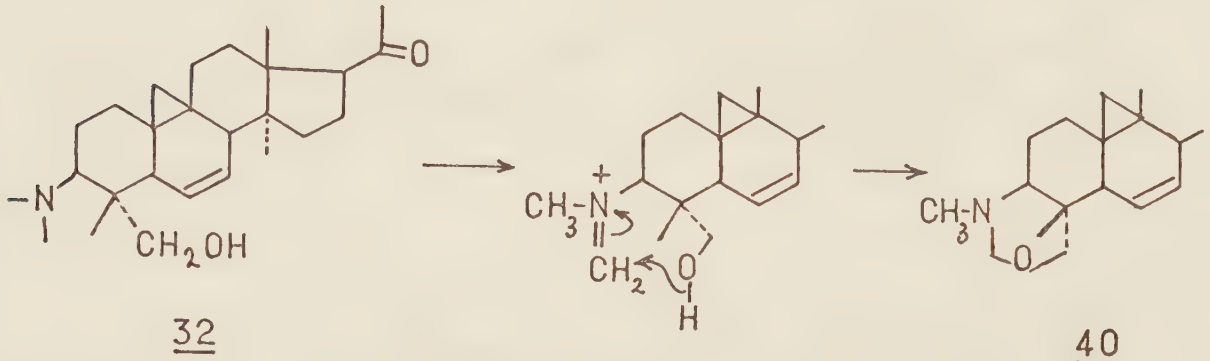


9 38 39

L'oxydation des amines par le tétroxide de ruthénium n'a pas été étudiée jusqu'à présent. Cependant BERKOWITZ et RYLANDER en 1958 (21) ont traité de petites molécules azotées par le tetroxide de ruthénium. Les amines leur ont donné des mélanges qu'ils n'ont pus séparer mais qui présentaient à l'infrarouge des bandes d'absorption

correspondant à des aldehydes et à des nitriles .
SHEEHAN et TULIS en 1974 (22) ont traité des amines cycliques secondaires et tertiaires par RuO_4, ils obtiennent des lactames et des imides.

Le dérivé 32 de la cyclomicrophylline B traité par de l'anhydride chromique conduit à un methyl-oxazanne 40, l'alcool primaire se cyclise sur l'immonium intermédiairement formé.



32 40

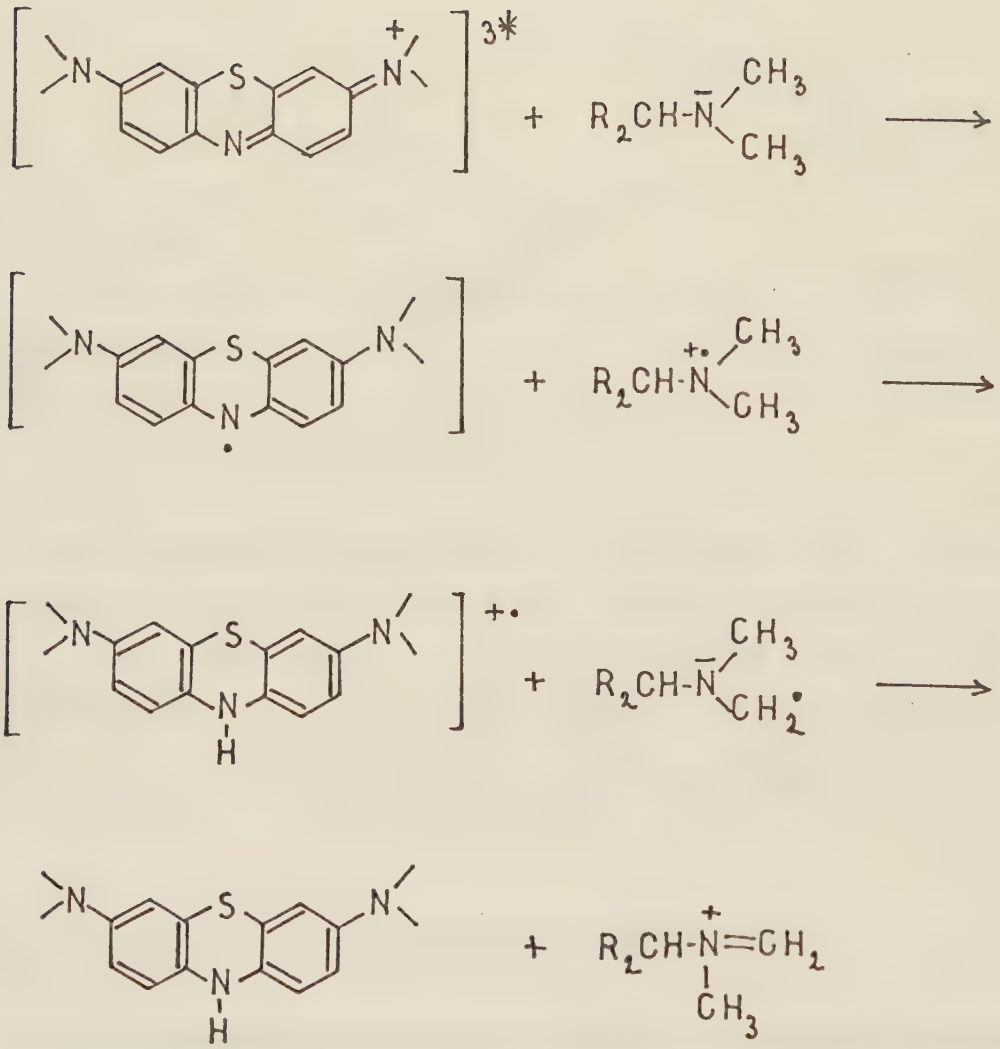
Dans ce cas l'oxydation ne conduit pas à un amide et par conséquent ne permet pas d'accéder à une amine secondaire. Le même résultat est obtenu par action du carbonate d'argent (23).

Ces méthodes d'oxydation chimique ne peuvent être appliquée à des molécules possédant d'autres fonctions oxydables telles que la Nisobutyrylcycloxobuxidine F8 laquelle possède deux fonctions alcool.

b) Photodéméthylation d'amines tertiaires (25) (26).

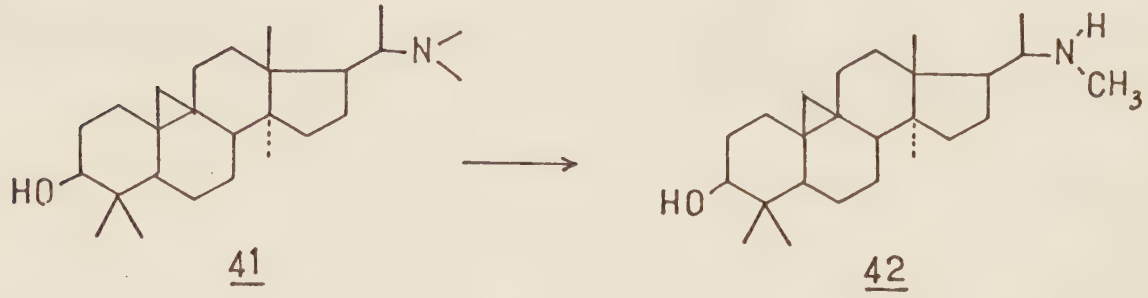
La N-déméthylation d'amines tertiaires stéroïdiques a été effectuée dans notre équipe par irradiation en solution alcoolique en présence de bleu de méthylène et d'oxygène. Le mécanisme de cette réaction fait intervenir un transfert électronique entre le colorant à l'état excité et l'amine à l'état fondamental. La réaction dans son

emble peut être considérée comme une réaction d'oxydoréduction selon le schéma :



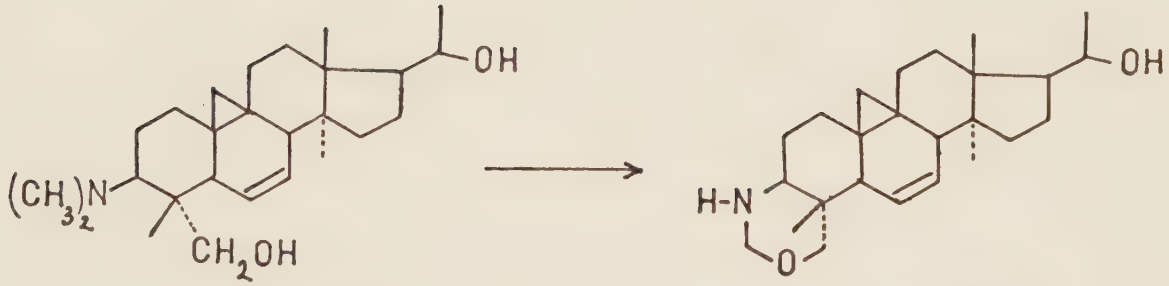
L'hydrolyse in situ de l'immonium ainsi formé conduit à l'amine secondaire.

Dans le cas d'une amine tertiaire en 20 41 dérivée de la cyclo-protobuxine F, l'amine secondaire 42 est obtenue en une étape.



41 42

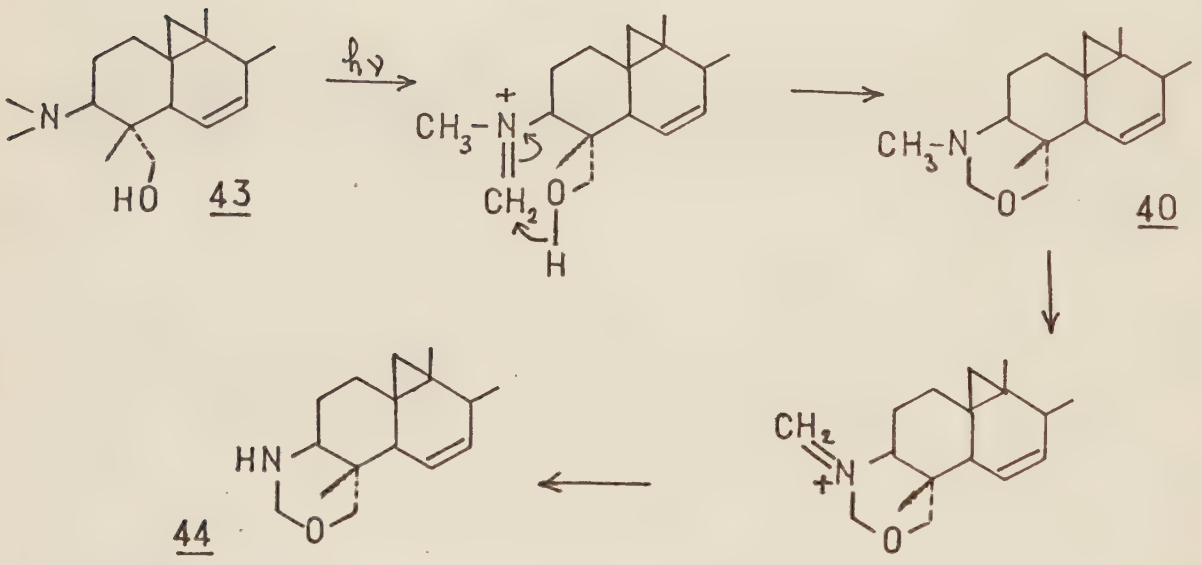
Par contre l'irradiation en présence de bleu de méthylène du dérivé 43 obtenu à partir de la cyclomicrophylline B conduit à l'oxazanne 44 (27)



43 44

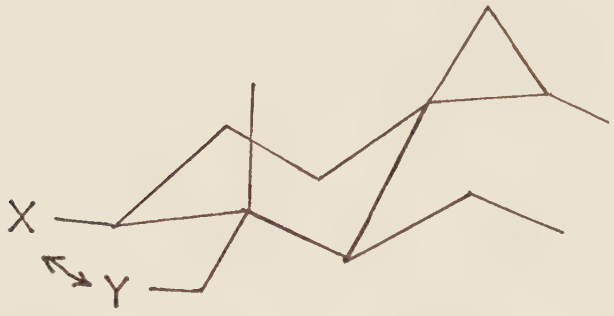
Si l'irradiation est interrompue avant la disparition totale du produit de départ, il est possible d'isoler parallèlement à l'oxazanne 44 le N-méthyl-oxazanne 40. Ceci montre que la photodéméthylation procède en un premier temps comme l'oxydation par une cyclisation entre l'alcool primaire et l'immonium formé puis l'oxazanne 40 subit une nouvelle photoxydation en immonium qui conduit pour finir à l'amine secondaire cyclique 44.

Cette technique permet d'accéder à une amine secondaire qu'il est possible de désaminer.

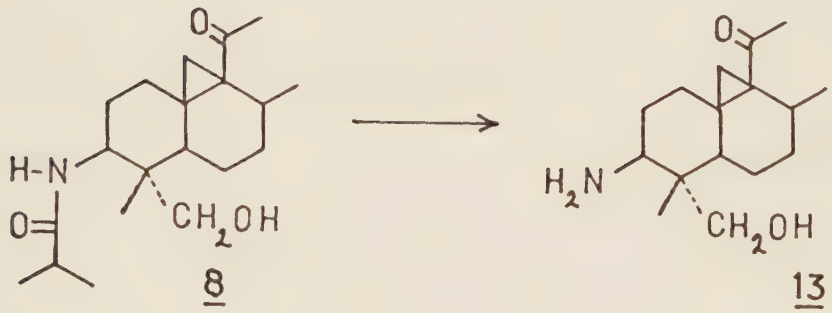


c) Exemples de réactions assistées entre 3 et 30.

La géométrie de ces molécules est telle que deux fonctions X en 3 et Y en 30, réagissent rarement indépendamment l'une de l'autre.

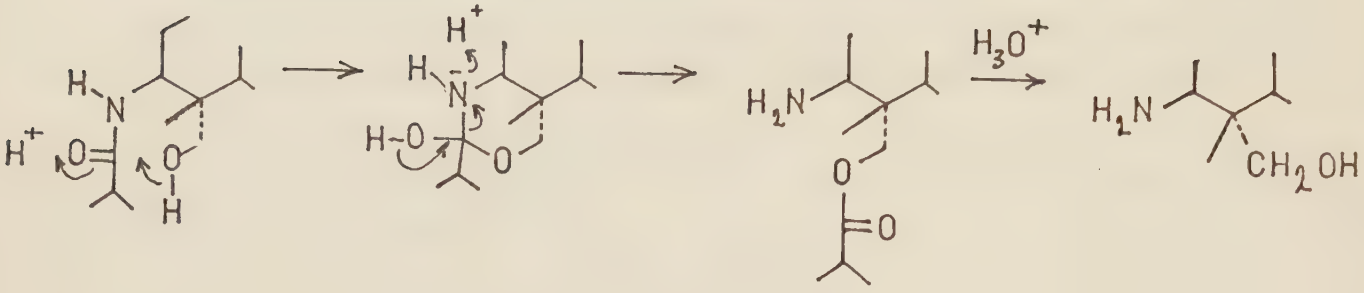


Ainsi il est possible d'effectuer une hydrolyse acide d'un amide en 3, cette hydrolyse étant assistée par l'alcool primaire voisin (4).

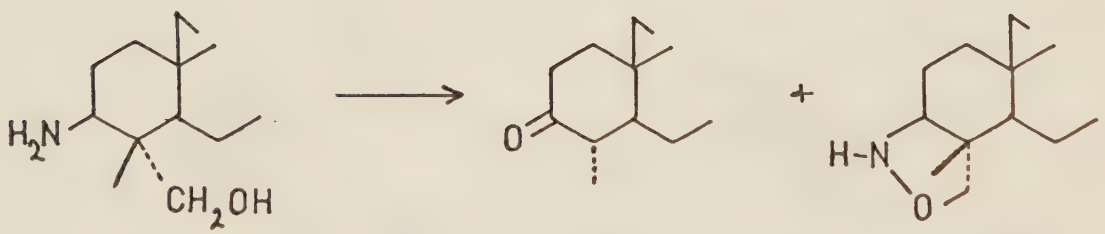


8 13

La réaction se fait en présence d'un acide fort :

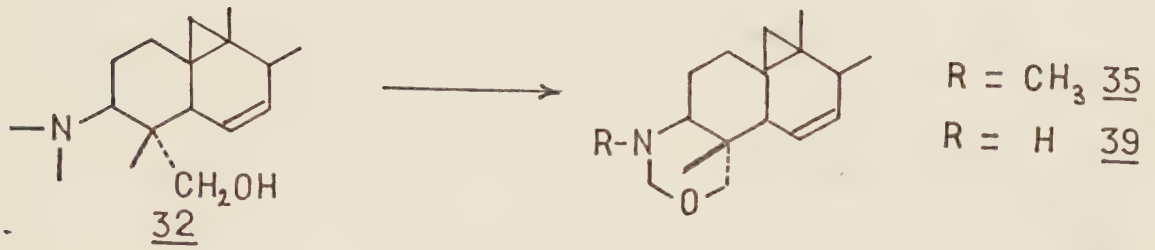


La réaction de RUSCHIG effectuée sur la cycloxobuxidine F 13 est un autre exemple de réaction assistée entre une fonction en 3 et une fonction en 30 : (17).



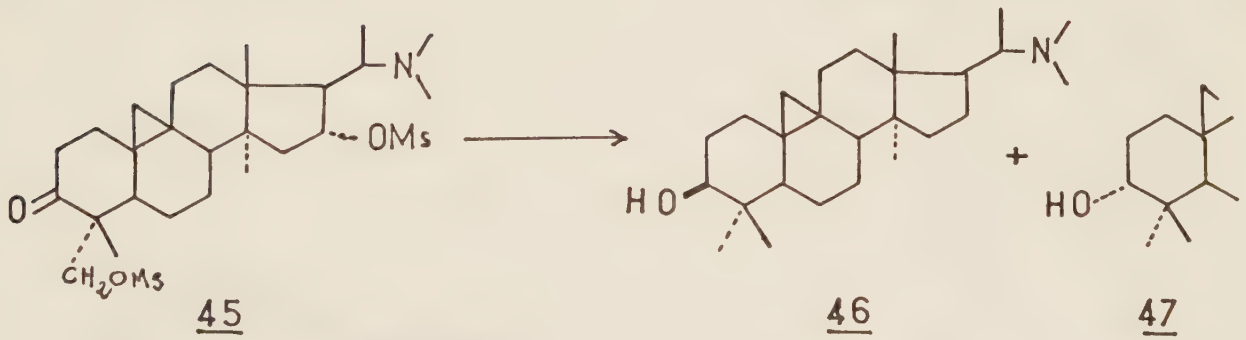
13 33 34

De même la cyclisation observée par oxydation du dérivé de la cyclomicrophylline B 32 est une conséquence de la proximité des deux fonctions amine et alcool :



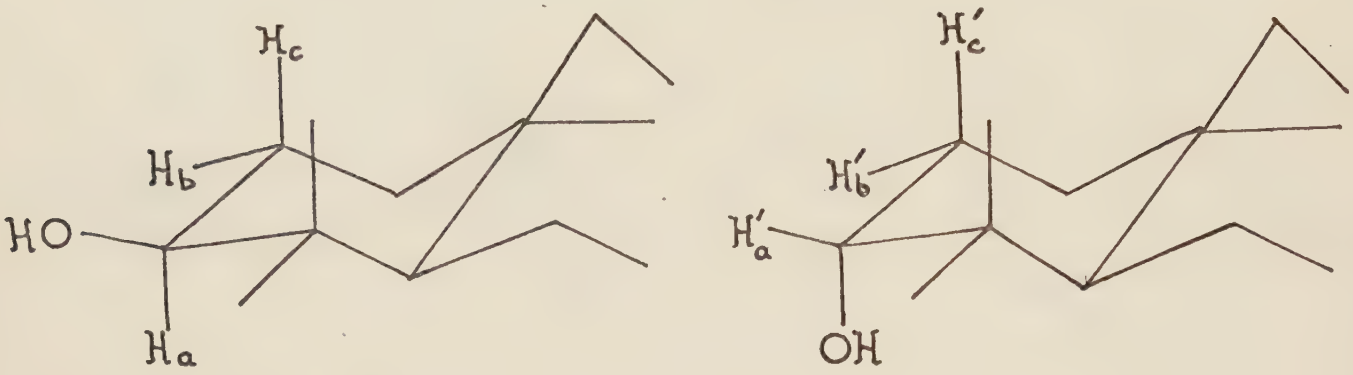
32

Enfin l'obtention d'un alcool 3α par réduction simultanée d'une cétone en 3 et d'un ester méthane_sulfonique en 32 47 résulte également d'un effet de la proximité entre ces deux fonctions. En effet : la réduction par $LiAlH_4$ du diester 45 obtenu à partir de la cycloxobuxidine F, conduit à un mélange duquel il a été possible d'isoler deux isomères 46 et 47.



45 46 47

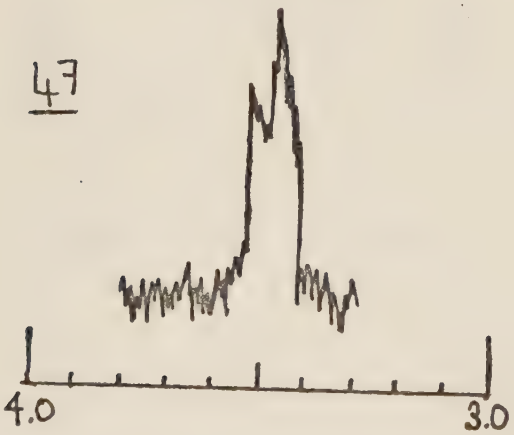
La stéréochimie de chaque isomère a pu être attribuée grâce à l'examen de leur spectres RMN.

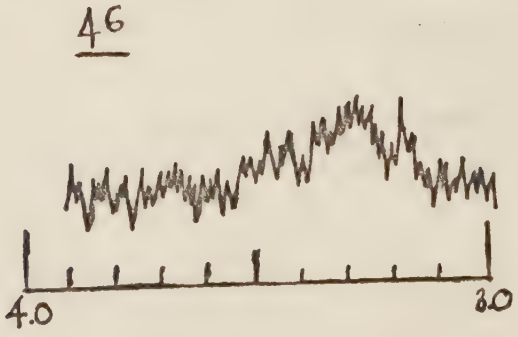


En effet l'isomère 46 possède un hydrogème Ha axial en α de l'hydroxyle ; il subit des couplages, axial, équatorial et axial, axial vis-à-vis des protons Hb et Hc respectivement : son signal se présente sous forme d'un multiplet large de 22 cps.

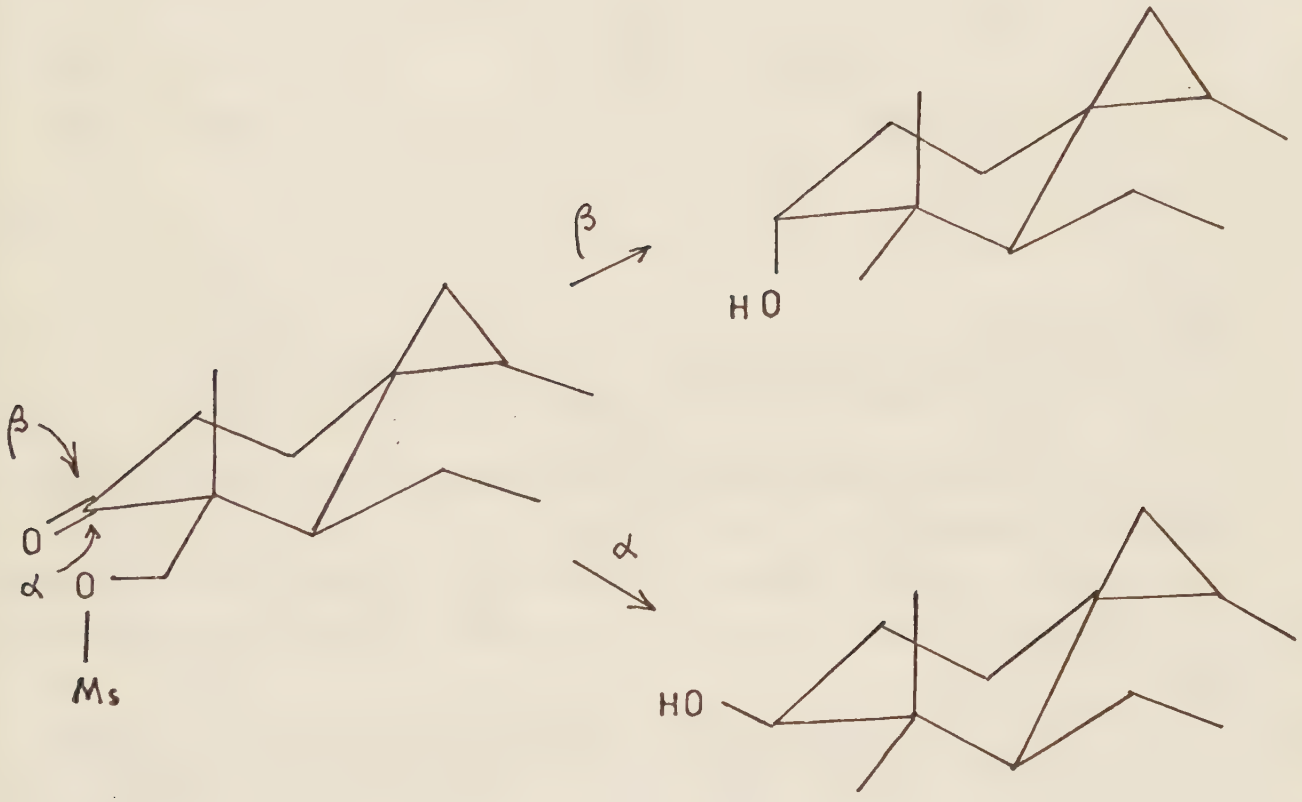
L'isomère 47 possède un hydrogème H'a équatorial en α de l'hydroxyle, il subit donc des couplages, équatorial, équatorial, et équatorial axial vis-à-vis des protons H'b et H'c respectivement, son signal est donc un multiplet plus étroit : 7 cps.

En série triterpenique, les réductions de cétone en 3 voisine d'un gem-diméthyle, qu'elles soient effectuées avec $LiALH_4$ ou avec $NaBH_4$, sont stéréo-spécifiques et fournissent l'alcool 3 β équatorial (28).



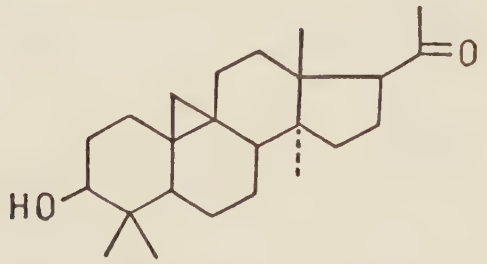


La présence d'ester méthanesulfonique sur la face α de la molécule augmente l'encombrement stérique sur cette face, et rend l'attaque de l'hydrure en 3 β aussi probable qu'en 3 α , les deux isomères sont obtenus.



d) Préparation d'une matière première à partir des alcaloïdes des buis.

Les résultats énoncés précédemment permettent d'établir une séquence de réactions conduisant à un dérivé du type 11 pour chaque alcaloïde envisagé.



11

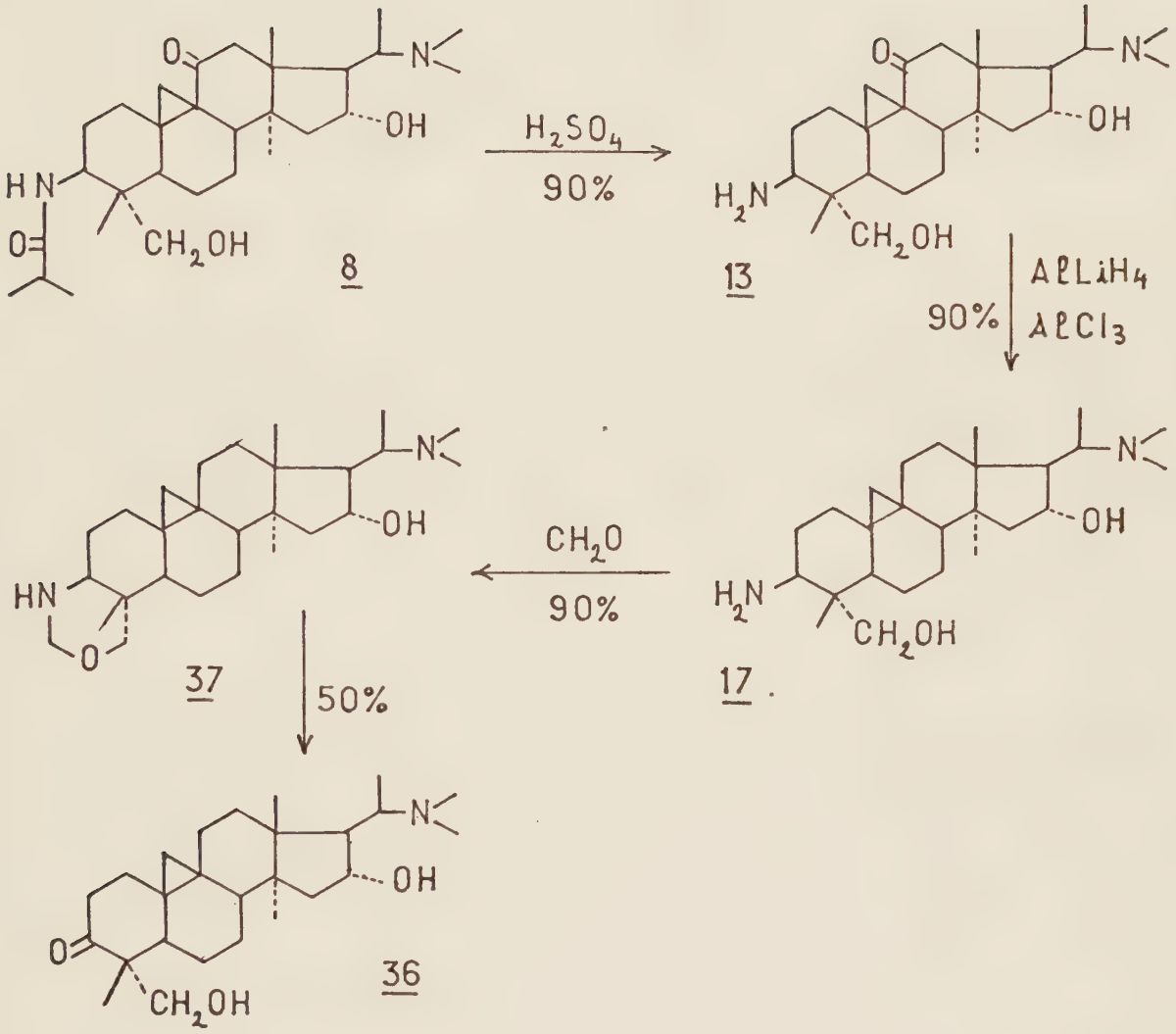
1°) Nisobutyrylcycloxobuxidine F.

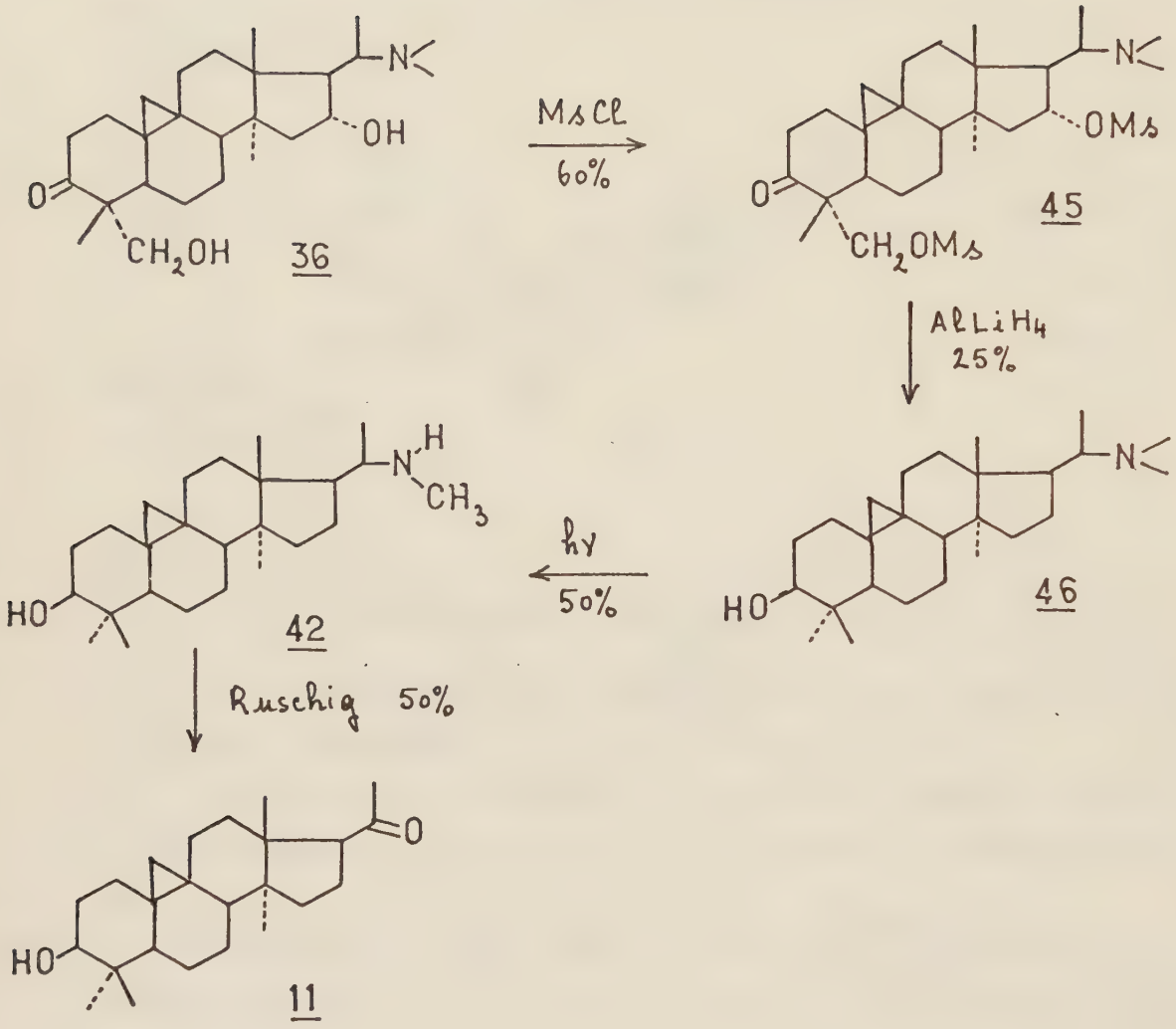
La Nisobutyrylcycloxobuxidine F 8 est hydrolysée en milieu acide fort et conduit à l'amine primaire 13.

L'action réactif d'ELIEL $LiALH_4/ALCL_3$ sur cette amine provoque l'hydrogènolyse de la cétone en 11 et conduit au dérivé dihydrodéoxo 17.

Par action du formol dans le dioxanne l'oxazanne 37 est obtenu. Celui-ci conduit au cétol 36 par une désamination selon RUSCHIG.

Le diester méthane sulfonique de ce cétol est ensuite préparé 45 pour donner l'amino alcool 46 par action de l'aluminohydrure de lithium. Une photodéméthylation de l'amine tertiaire en 20 conduit à l'amine secondaire 42 qui par réaction de RUSCHIG donne le dérivé 11 souhaité.

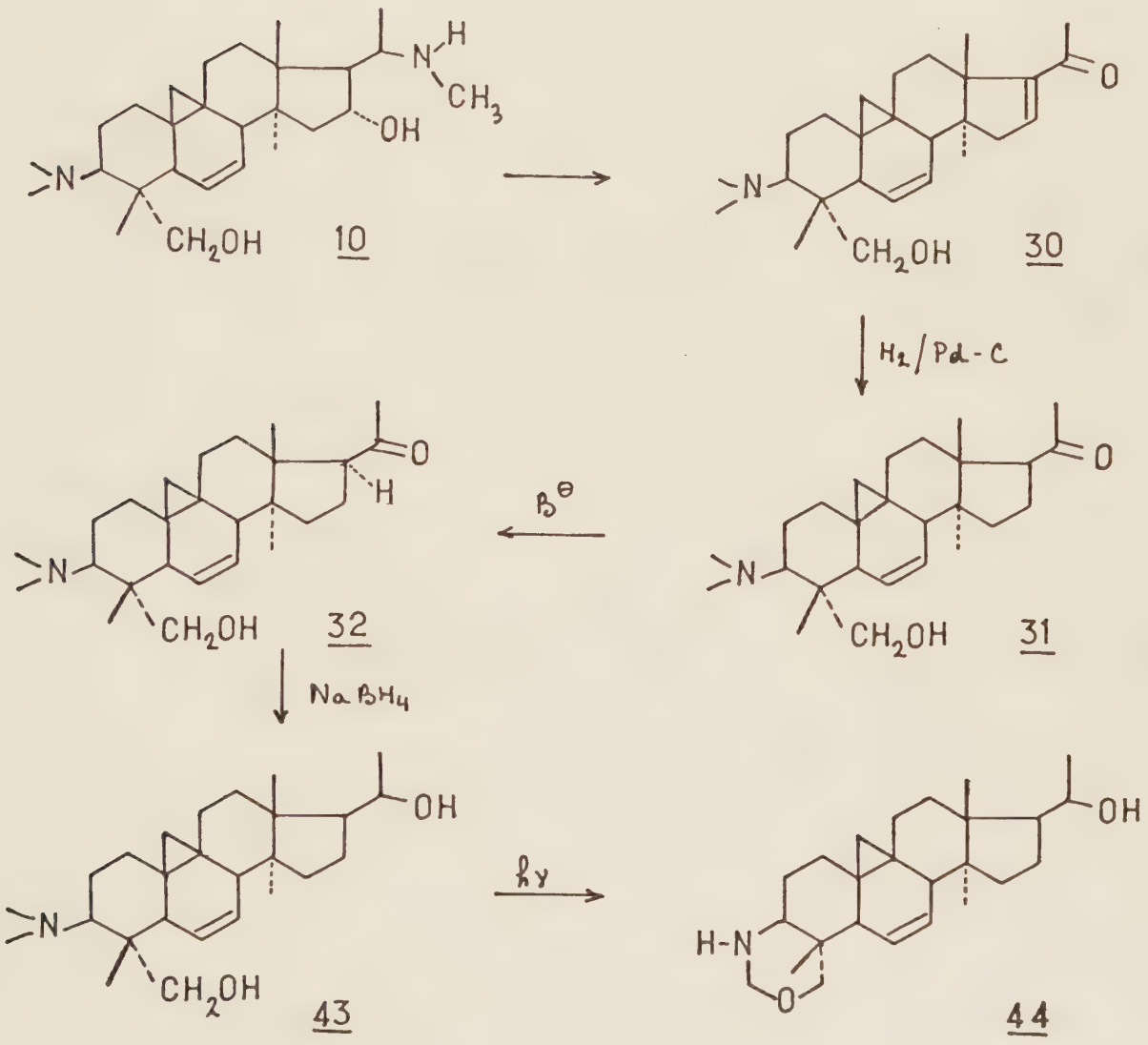

O
N
OH
HN
O
CH2OH
8
H2SO4
90%
H2N
13
AlLiH4
AlCl3
90%
17
CH2O
90%
37
50%
36



Cette dégradation est effectuée en 8 étapes et son rendement global est de 1 %.

2°) Cyclomicrophylline B.

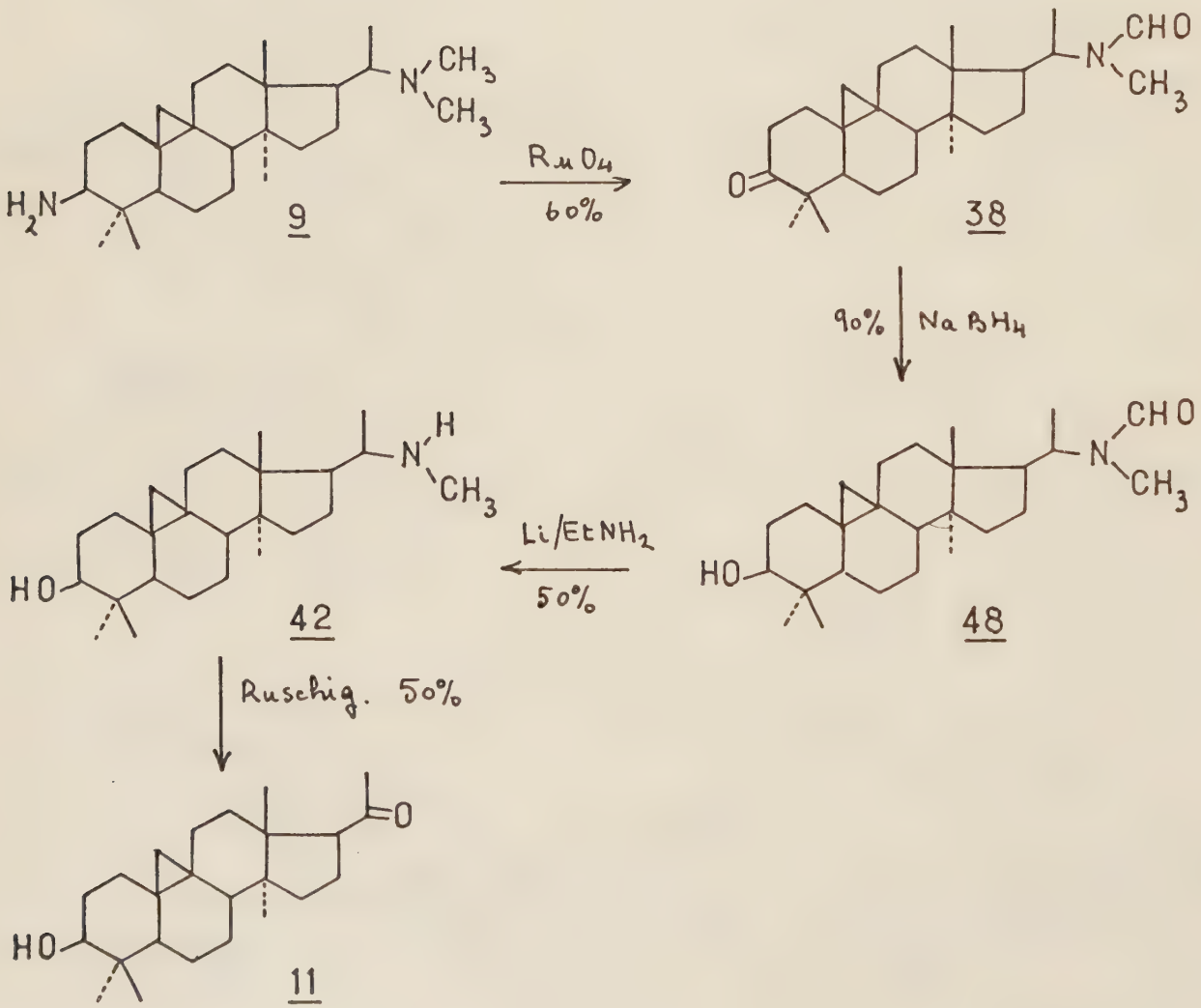
Le cyclomicrophylline B 10 est désaminée en 20 par une réaction de RUSCHIG et conduit à la cétone conjuguée 30. Par une hydrogénation catalysée par de l'oxyde de platine, la double liaison 16, 17 est hydrogénée et conduit au mélange 31 de cétones isomères en 17 ; la double liaison 6,7 n'a pas été touchée. L'action d'une base épimérise la cétone et permet d'isoler la cétone 17 α -H 32 qui est réduite en alcool 43 par action du borohydrure de sodium.



L'irradiation en présence de bleu de méthylène du dérivé 43 conduit à l'oxazanne 44. La dégradation n'a pas été poussée plus avant faute de matière première.

3°) Cycloprotobuxine F.

La cycloprotobuxine F 9 est oxydée par RuO_4 est conduit à l'amidocétone 38 qui est réduite en amino alcool 48 par du borohydrure de sodium.



L'hydrogénolyse du formamide 48 est effectuée par une solution de lithium dans l'éthylamine et l'amine secondaire 42 obtenue conduit à la cétone alcool 11 souhaitée par une réaction de RUSCHIG.

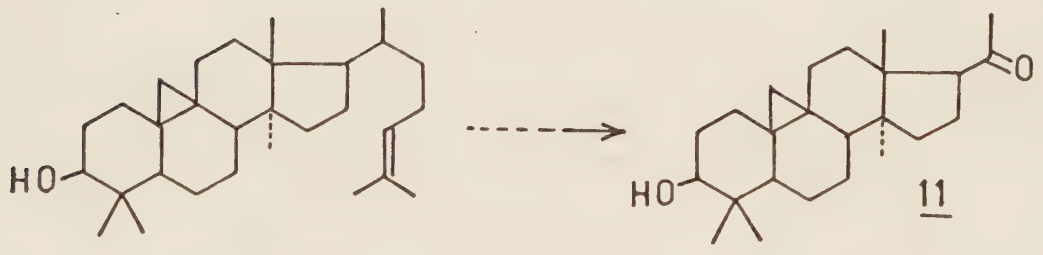
La dégradation de la cycloprotobuxine F 9 a été effectuée en 4 étapes avec un rendement global de 14 %. Cet alcaloïde est une bonne matière première pour faire l'hémisynthèse de la seychellogénine.

CHAPITRE II

PREPARATION D'UN COMPOSE FONCTIONNALISE EN 20 A PARTIR DU CYCLOARTENOL.

Le cycloarténol a été extrait de l'insaponifiable d'huile de noix vomique (3). Cet insaponifiable contient essentiellement de la ∝ amyrine et du cycloarténol. Ces deux terpènes ont été séparés sous forme de dérivés acétylés, l'acétyl ∝ amyrine étant moins polaire que l'acétyl cycloartenol.

Il est possible de dégrader la chaîne du cycloartenol par une des techniques connues (31), mais ces dégradations donnent de faibles rendements. Depuis, FETIZON et coll. (32) ont mis au point une dégradation mettant en jeu une transposition du type Norish II dont le rendement global est de 15 %.

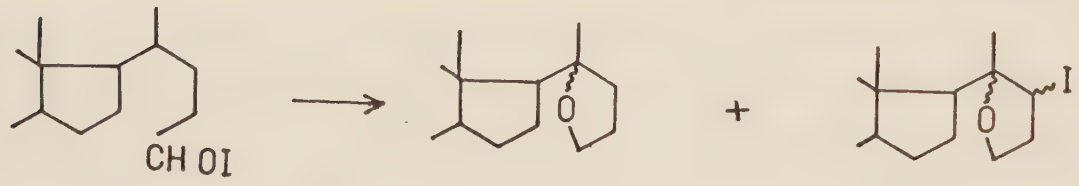


11

Nous avons préféré fonctionaliser le carbone 20, par une cyclisation radicalaire, sans dégrader totalement la chaîne. Cette solution présente l'avantage d'introduire en peu d'étapes une fonction en 20 par l'intermédiaire d'un radical. On obtient ainsi deux dérivés isomères, possédant une partie de la chaîne, qui seront utiles lors de la détermination de la stéréochimie en 20 de la seychellogenine.

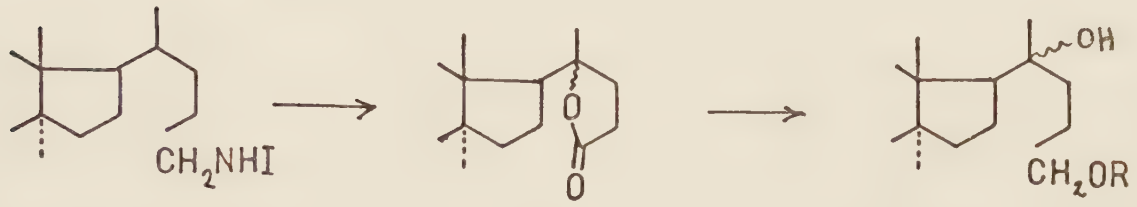
Plusieurs cyclisations intramoléculaires sont réalisables pour introduire une fonction sur le carbone 20.

a) La cyclisation d'un hypoiodite ne peut conduire qu'à des éthers cycliques et des dérivés iodés, puisque le carbone 20 est tertiaire (33).



b) La cyclisation d'une chloramine, suivant la réaction de LOFFLER FREYTAG (34) conduirait à des amines cycliques.

c) Par contre la photolyse ou d'un N-chloroamide (35) ou d'un N-iodoamide selon BARTON (36) (37 (38) conduit à des γ lactones qui peuvent être aisément ouvertes pour libérer un hydroxyle sur le carbone 20. Cet hydroxyle permettra ensuite d'introduire une fonction sur le carbone 18.

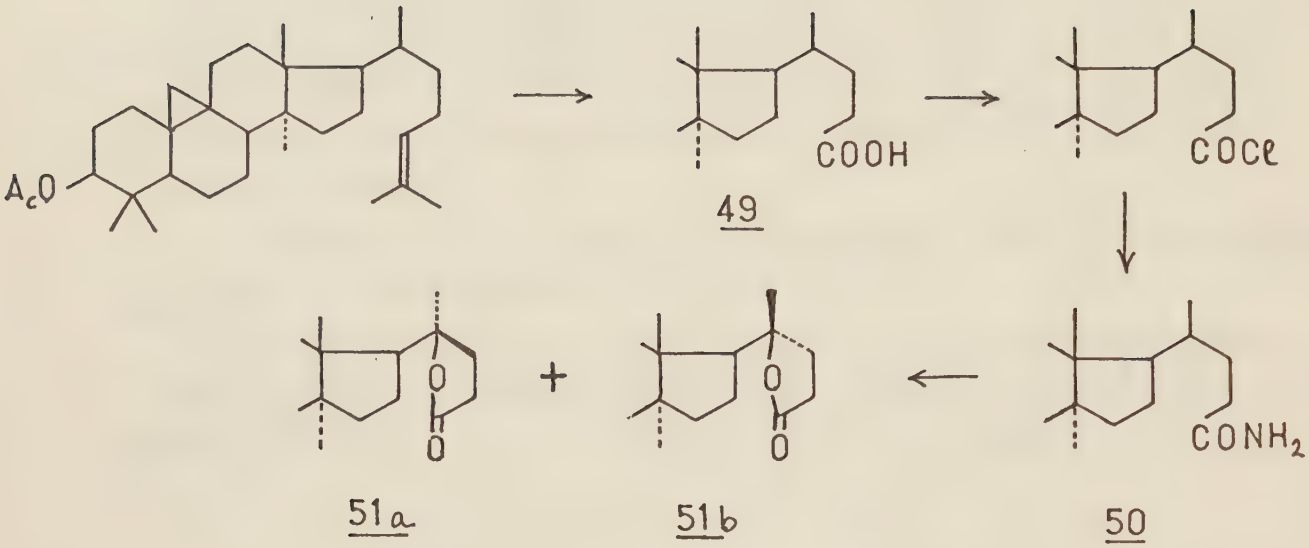


Nous avons donc choisi cette dernière solution.

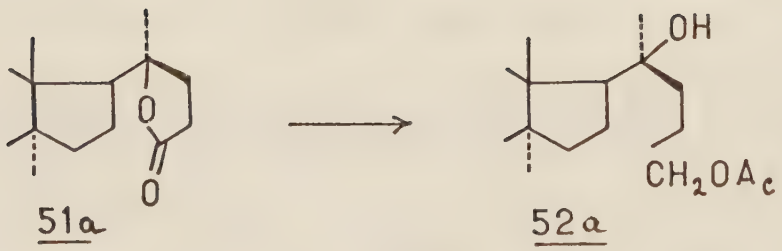
Le cycloarténol soumis à une ozonolyse, suivie d'une oxydation par l'anhydride chromique (39) fournit l'acide 49 qui est transformé en chlorure d'acide par action du chlorure de thionyle. Ce chlorure d'acide traité par de l'ammoniaque conduit à l'amide 50. Le rendement global est de 40 %.

L'amide 50 en solution dans le benzène est irradié par une lampe SP500 en présence d'iode et de tétraacétate de plomb. On obtient ainsi un mélange qui par chromatographie sur silice donne la lactone 51a (25 %) puis la lactone 51b (25 %).

La réduction des lactones 51a et 51b suivie d'une acétylation conduit respectivement aux alcool esters 52b et 52a.



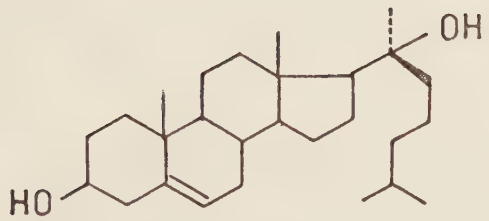
49 51a 51b 50



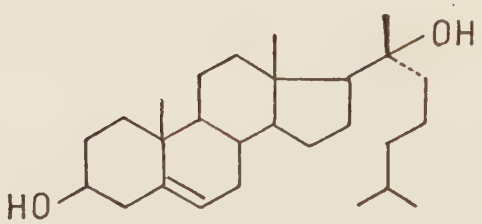
51a 52a

51b 52b

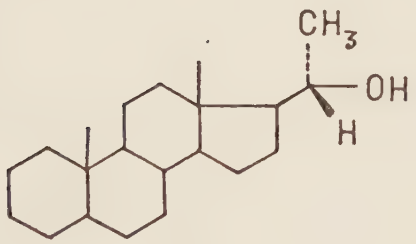
Il est plus pratique d'émettre à ce stade une hypothèse concernant la similitude en RMN des déplacements chimiques du méthyle 21 des alcools esters 52a et 52b avec ceux des hydroxycholesterols 20S et 20R (40) et des pregnanols 20R et 20S (41)



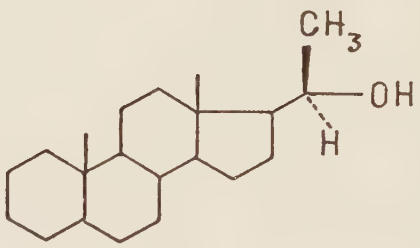
20S



20R



20R



20S

Ceci nous conduit à attribuer les configurations 20S aux dérivés 52a et 20R à 52b. Ce qui sera confirmé par la suite.

En effet, le méthyle 20S du dérivé 52a résonne à champ plus

faible que celui du dérivé 52b. De même les méthyles 21 des hydroxy 20S cholestérol et du pregnanol 20R résonnent à champ plus faible que ceux des hydroxy 20R cholestérol et du pregnanol 5 respectivement.

DERIVES	CH_3 21 ppm	
52a	1,26	
52b		1,18
Hydroxy 20S cholesterol	1,17	
Hydroxy 20R cholesterol		1,00
Pregnanol 20R	1,21	
Pregnanol 20S		1,12
Hydroxy 20S cholestanol (42)	1,27	
Hydroxy 20R cholestanol (42)		1,11

CHAPITRE III

ETUDE DES CYCLISATIONS RADICALAIRES 18 → 20 DANS LA SERIE DES TRITERPENES TETRACYCLIQUES.

Deux matières premières fonctionalisées en 20 ont été préparées l'une 11 pouvant conduire à un alcool secondaire, l'autre 52 possédant un alcool tertiaire en 20. L'étape suivante de l'hémisynthèse de la seychellogenine est l'introduction d'une fonction sur le carbone 18.

Rappels bibliographiques(43) (44) (45).

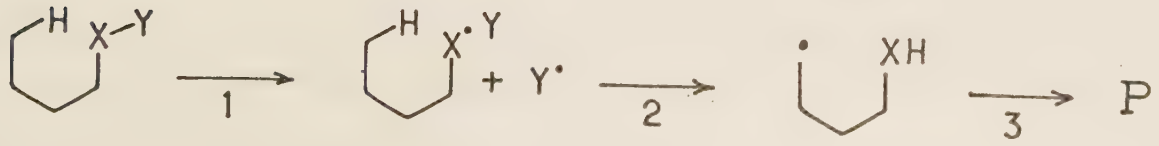
Toutes les méthodes de fonctionalisation des méthyles angulaires stéroïdiques se font à l'aide d'intermédiaires de haute énergie capables d'attaquer une liaison C-H non activée.

Ces fonctionalisations sont en général des réactions intramoléculaires de radicaux libres qui peuvent être divisées en 3 étapes :

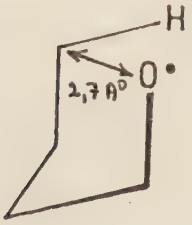
1) Formation d'un hétéroradical (N ou O).

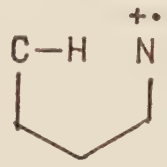
2) Transfert d'un hydrogène du carbone non activé, sur l'hétéroradical.

3) Réaction du carbone radicalaire formé.



L'abstraction d'un hydrogène du carbone non activé par l'hétéroradical se fait par l'intermédiaire d'un état de transition à six centres de conformation chaise sauf pour la réaction de Löffler Freytag ou CH et N sont alignés. La distance optimale pour effectuer cette abstraction entre l'hétéroradical et le carbone non activé est de 2,5 - 2,7 A°.





Ces réactions peuvent être obtenues :

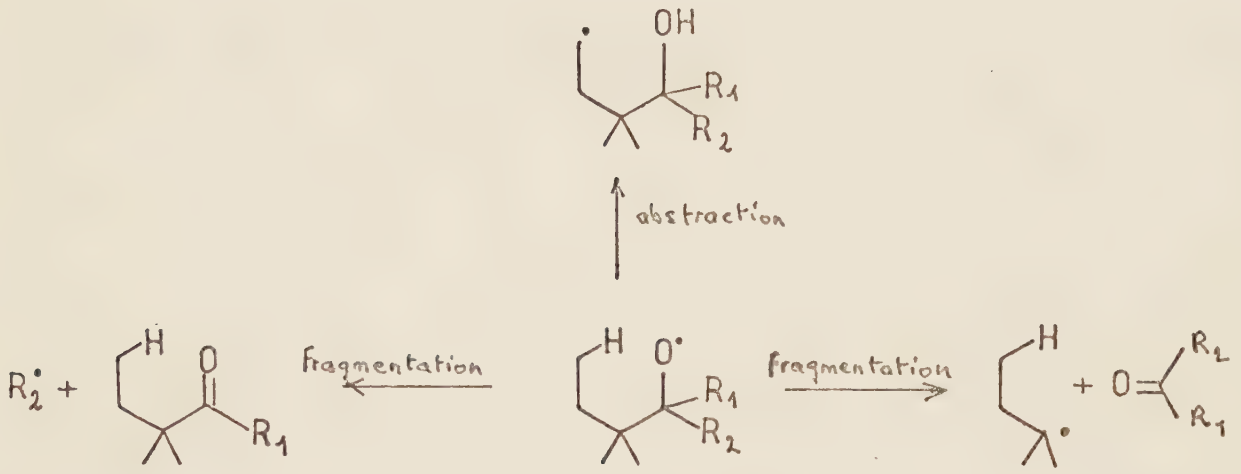
- par action du tetraacétate de plomb sur un alcool (46) ;
- par action du tetraacétate de plomb en présence d'iode sur un alcool (47) "réaction des hypoiodites" (RHI) ;
- par la photolyse des hypochlorites (48) ;
- par la photolyse des nitrites (49) "réaction de Barton" ;
- par l'action du brome sur un alcool en présence de sel ou d'oxyde d'argent (50) (51) ;
- enfin par la photolyse ou la thermolyse des chloramines (34) "réaction d'Hoffmann Löffler Freytag".

La réaction d'Hoffmann Löffler Freytag n'a pas été envisagée car elle conduit à des amines cycliques difficilement transformables en lactones.

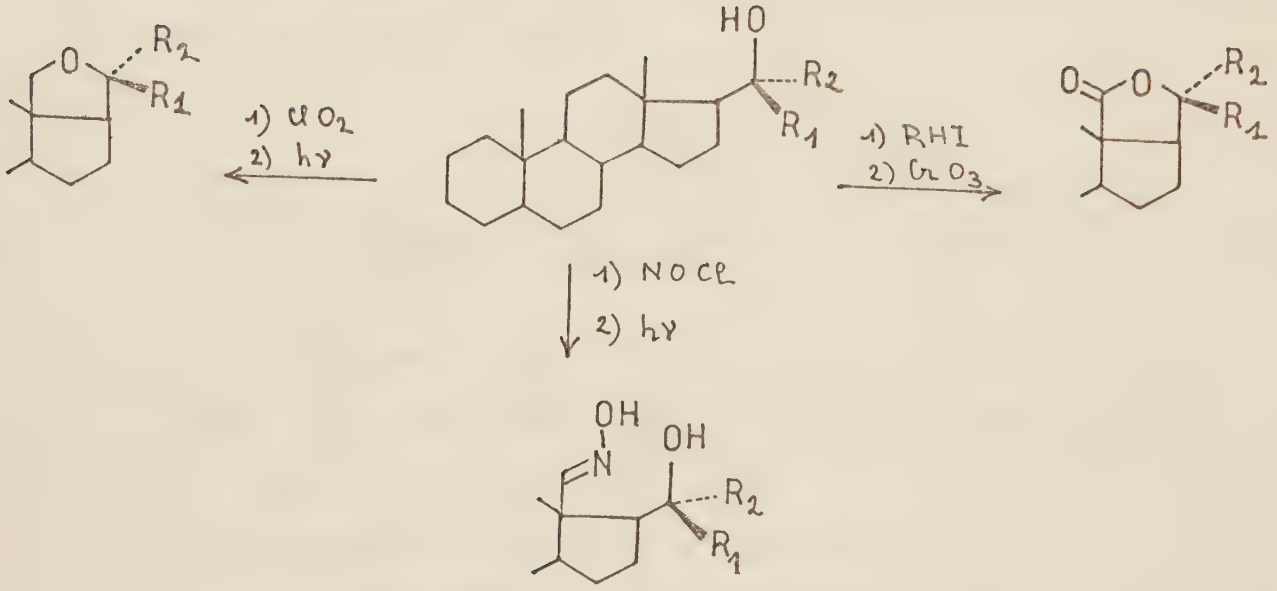
Les autres réactions citées, font intervenir un alcoxy radical qui peut évoluer de trois façons différentes :

- abstraction d'un hydrogène d'un carbon en ∂ ;
- fragmentation ;
- abstraction d'un hydrogène d'une autre molécule présente dans le milieu, cette dernière éventualité peut être évitée en

utilisant un solvant inactif tel que le cyclohexane.



Les cyclisations, citées dans la littérature entre 18 et 20 dans la série du prégnane ont été obtenues soit par l'action du tetraacétate de plomb (46) soit par la réaction des hypoiodites (RHI) (47) soit par la réaction de Barton (49) soit par la photolyse des hypochlorites (48).

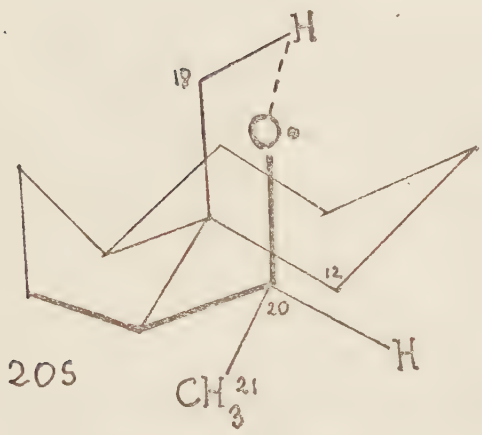


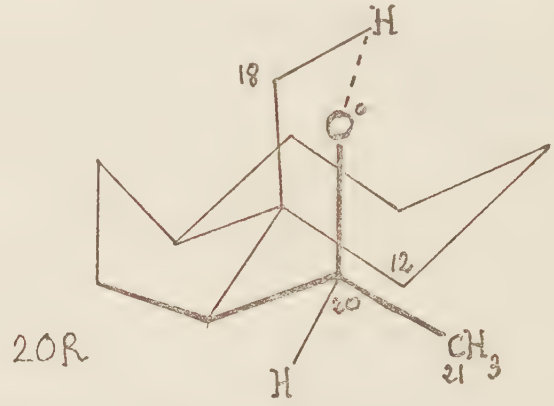
R1	R2	% lactone RHI	% oxime hν/nitrite	% oxydo hypochlorite
$-CH_3$	- H	76	60	-
-H	$-CH_3$	50	15	-
$-CH_3$	$-CH_3$	50	-	20
$-CH_2-C_6H_5$	$-CH_3$	0 (100% produit de fragmentation)	-	-
$-CH_3$	$-CH_2-C_6H_5$	0 id.	-	-

Ce sont les alcools secondaires qui ont été principalement étudiés.

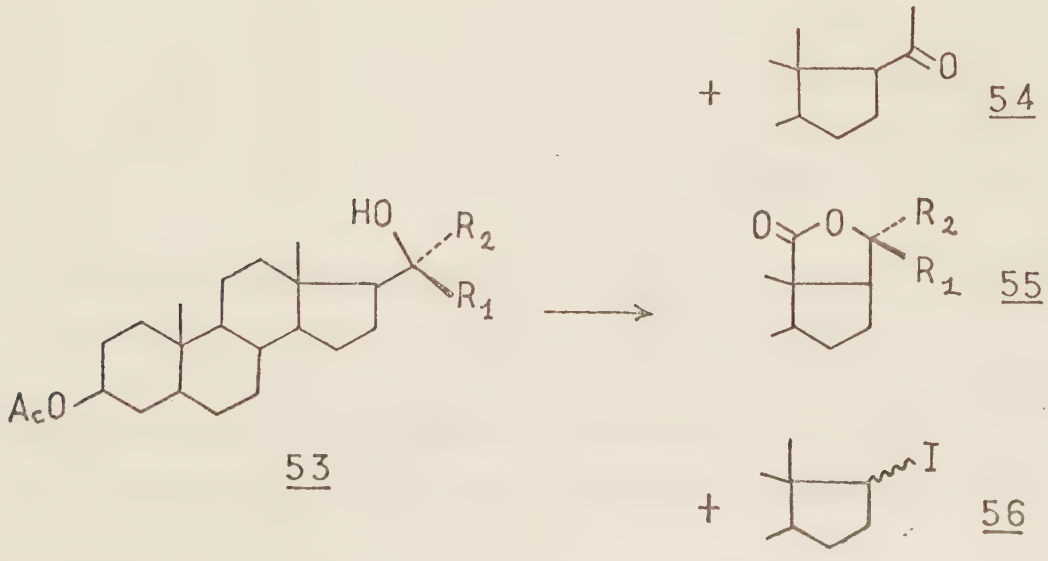
Les alcools 20S conduisent à de meilleurs rendements que les alcools 20R aussi bien pour la réaction des hypoiodites que pour la réaction de Barton (tableau). Les auteurs expliquent cette différence, par une interaction déstabilisante entre le carbone 12 et le carbone 21, pour les alcools 20R. Le méthyle 21 et le méthylène 12 sont des substituants 1,3 diaxiaux de la chaise formée par l'état de transition.

Cette interaction n'existe pas pour les alcools 20S.

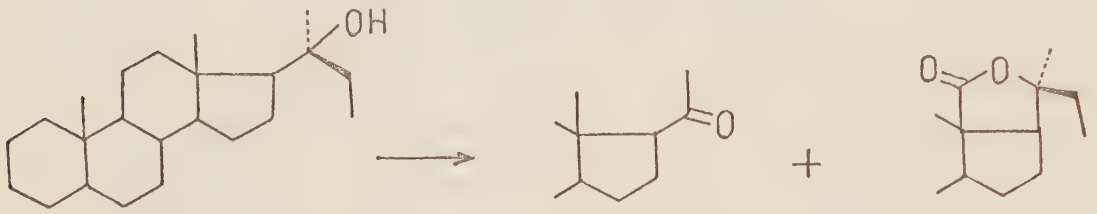




HEUSLER et KALVODA (52) ont étudié le comportement des alcools tertiaires en 20 53 (R_1=R_2=CH_3), 53 (R_1=CH_3 R_2=CH_2-C_6H_5) et 53 (R_1=$CH_2C_6H_5$ R_2=CH_3).



Les auteurs montrent que l'alcool tertiaire 53 (R_1=R_2=CH_3) se comporte comme l'alcool secondaire 20R : les interactions entre le méthyle 21 et le méthylène 12 sont les mêmes. Par contre les alcools 53 (R_1=CH_3 R_2=CH_2-C_6H_5) et 53 (R_1=CH_2-C_6H_5 , R_2=CH_3) conduisent au même produit de fragmentation 54. Cette fragmentation est induite par la nature d'un substituant en 20 (CH_2-C_6H_5).



57 58 59

De notre côté nous avons constaté l'alcool 57 conduit par RHI à 40 % de produit de fragmentation 58 et 60 % de produit de cyclisation 59. Ceci montre que la nature du substituant oriente cette réaction. Nous avons également effectué la cyclisation du méthyle 20 pregnanol 60 par action du brome en présence d'oxyde d'argent.

60 61 62

+ P. de fragmentation

Cette réaction a donné l'éther 62 et la lactone 61 mais son rendement est moins bon que celui qui est obtenu par RHI. A notre

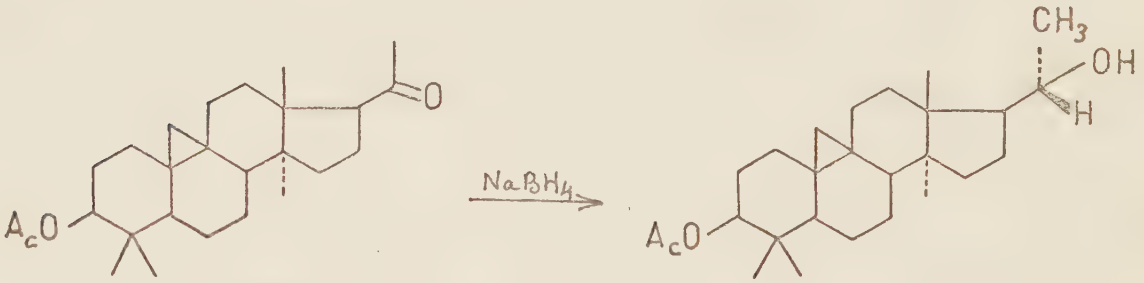
connaissance, aucune cyclisation entre 18 et 20 n'a été effectuée jusqu'à présent sur un triterpène tetracyclique ou sur une molécule possédant le même squelette.

I. REACTION DES HYPOIODITES EN SERIE DES TRITERPENES TETRACYCLIQUES.

A - Alcools secondaires.

1°) Réduction de la cétone en 20.

L'acétylcétone 63 traitée par le borohydrure de sodium dans l'éthanol donne l'ester alcool 20R 64 pur, aucune trace d'alcool 20S n'a pu être détectée.



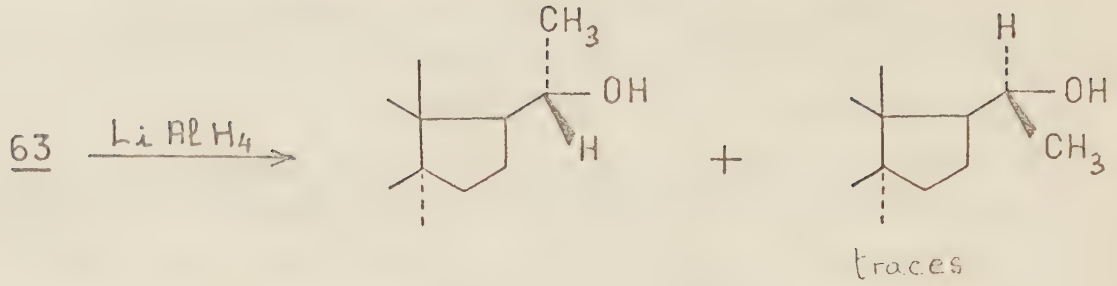
63 64

La pregnanone 20 (53) traitée dans les mêmes conditions donne un mélange d'alcool 20R (90 %) et d'alcool 20S (10%).

Le même composé 63 traité par de l'aluminohydrure de lithium dans l'éther donne en majorité le diol 3 20R, une trace de diol 3 20S est décelée par C.C.M., mais sa présence n'est pas visible en RMN du proton.

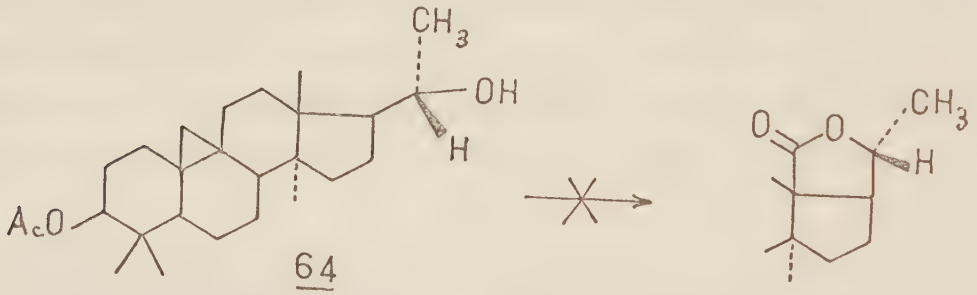
La (5α) prégnanone 20 (53) traitée dans les mêmes conditions fournit 70 % d'alcool 20R et 30 % d'alcool 20S.

On peut donc noter une différence de réactivité en 20 entre ces triterpènes et les dérivés du pregnane.



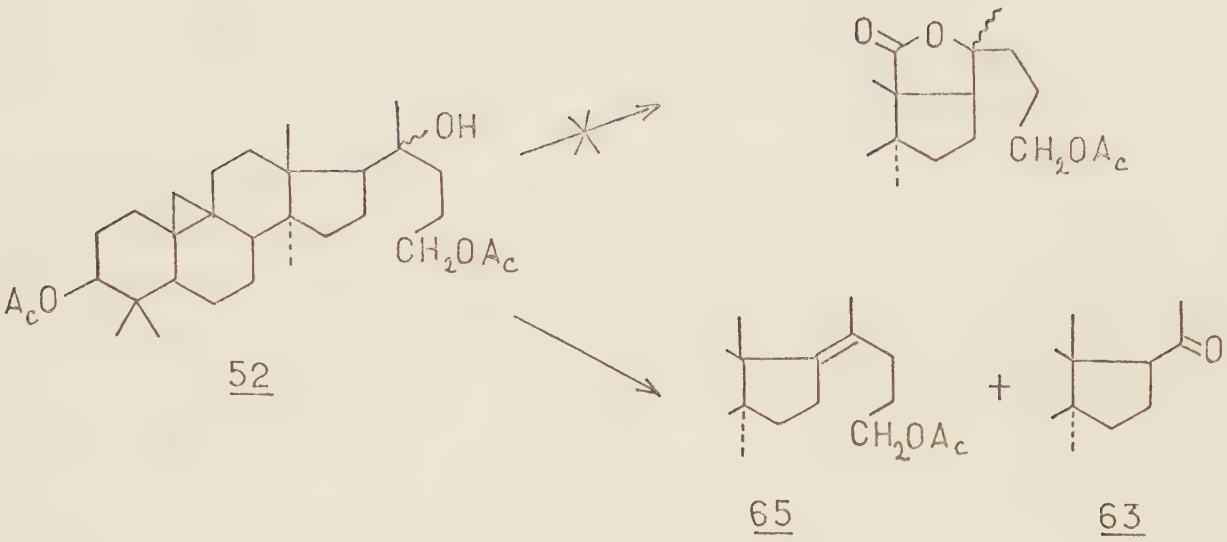
2°) RHI sur l'alcool 20R.

L'acétyl alcool 64 a été soumis aux conditions de la réaction des hypoiodites conduisant à une lactone. Le mélange complexe obtenu ne contenait pas de produit cyclisé.



B - Alcools tertiaires (54).

Les alcools tertiaires 52 (54) ont été soumis aux conditions de RHI conduisant normalement à une lactone.



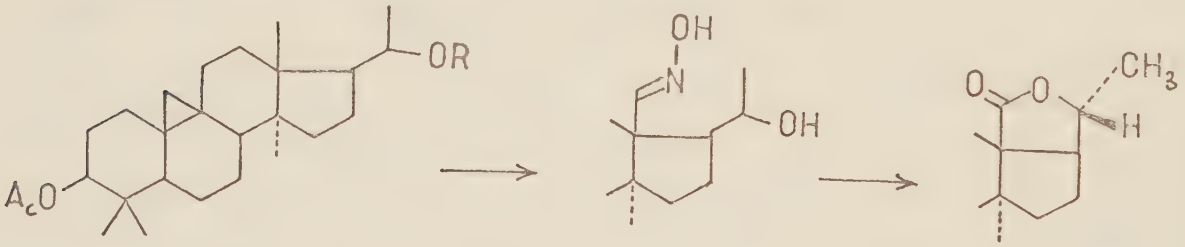
Le mélange final obtenu, ne contient pas de lactone mais deux dérivés qu'il a été possible d'identifier. Le dérivé 63 est identique au produit d'acétylation de la cétone 11 obtenue à partir de la cycloprotobuxine F. Le dérivé 65 présente en spectrométrie de masse un ion moléculaire $M^{+\cdot}$ 484 son analyse centésimale correspond à la formule brute $C_{31}H_{48}O_4$ son spectre RMN présente les signaux de deux protons cyclopropaniques - système ABJ=5cps à 0,33 et 0,63 ppm - de quatre méthyles singulets à 0,83 0,85 0,85 0,85 ppm un méthyle multiplet à 1,53 ppm pouvant correspondre à un méthyle vinylique, ce qui indique la présence d'une double liaison vraisemblablement 17,20, $2COCH_3$ singulets à 1,00 ppm, un multiplet CH_2OAC à 4,01 ppm et un multiplet CH OAc à 4,46 ppm. L'absence de proton oléfinique indique

que la double liaison présente dans la molécule est tétrasubstituée.

L'obtention de ces deux dérivés 63 et 65, montre qu'au cours de la réaction, l'hypoiodite se forme, mais que, ne pouvant évoluer vers une cyclisation, il aboutit à des produits de fragmentation.

II. PHOTOLYSE DES NITRITES EN 20 EN SERIE DES TRITERPENES TETRACYCLIQUES.

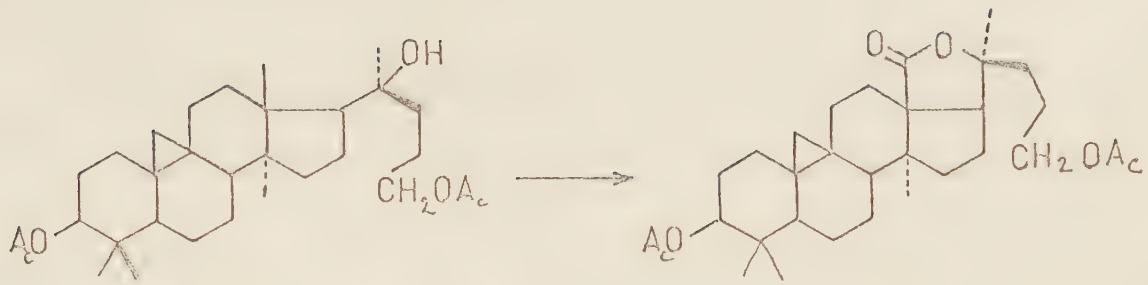
L'alcool secondaire 64 (55) traité par du chlorure de nitrosyle dans la pyridine donne le nitrite 64 (R=NO), celui-ci est irradié dans du benzène par une lampe SP500. L'huile obtenue contenant l'oxime 66 est oxydée par du réactif de Jones (39) et fournit la lactone 67 avec un rendement de 35 %.



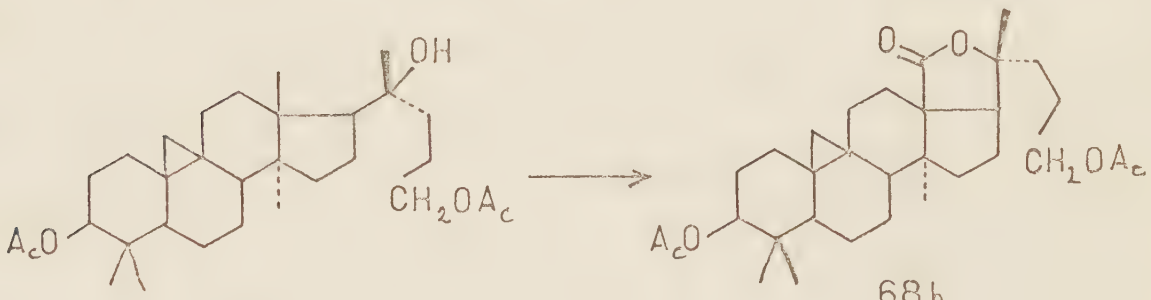
64 66 67

De même les alcools 52a et 52b traités dans les mêmes conditions, conduisent respectivement aux lactones 68a et 68b avec un rendement de 35 % dans chaque cas.

On obtient donc par photolyse des nitrites suivie d'une oxydation une cyclisation qui n'a pu être réalisée à partir des hypoiodites.



52a 68a



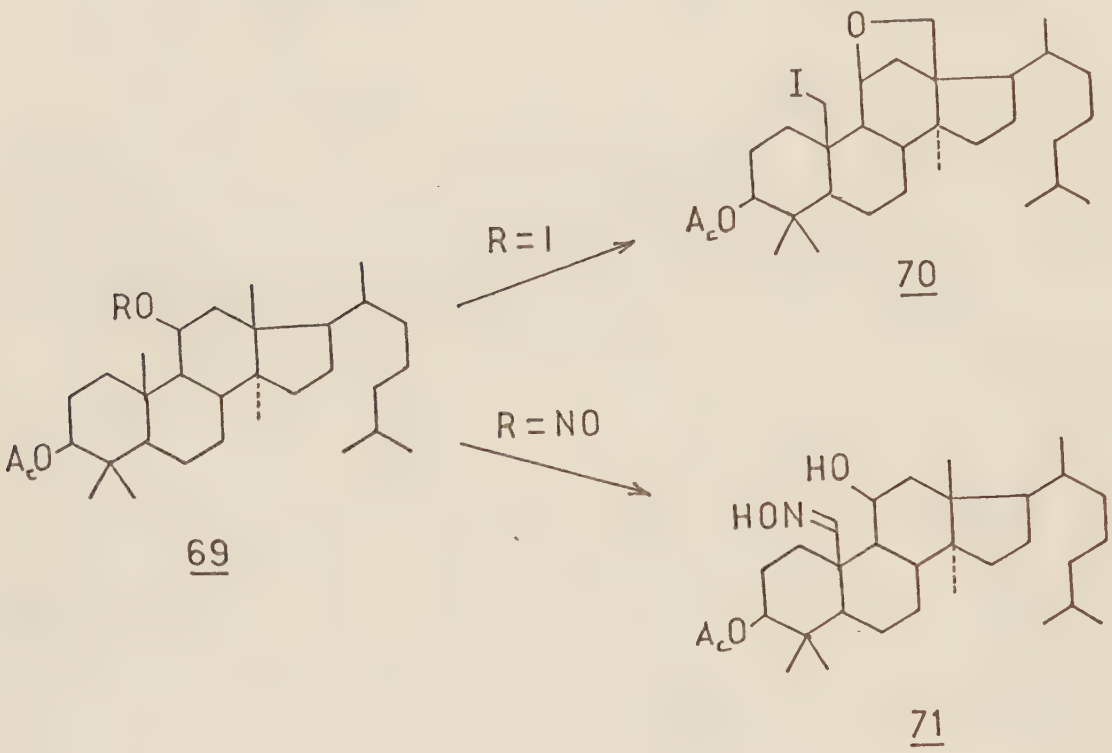
52b 68b

Discussion.

Il n'a été fait jusqu'à présent aucune comparaison systématique entre ces deux réactions radicalaires. Certains auteurs utilisent la réaction des hypoiodites d'autres la photolyse des nitrites, sans jamais préciser ce qui a déterminé leur choix pour l'une ou l'autre technique.

Le seul exemple frappant de différence de comportement entre les nitrites et les hypoiodites a été signalé par DJERASSI. Cet auteur (56) soumet l'acétoxy 3β - lanostanol 11β 69 (R=H) à la

réaction des hypoiodites et obtient l'époxy 11β, 18 iodo 19 - lanostan 3β ylacétate 70, tandis que Barton obtient par irradiation du nitrite de ce même dérivé 69 (R=NO), l'acetoxy 3β hydroxymo 19 - lanostanol 11β 71. Il ne fonctionalise pas le carbone 18.



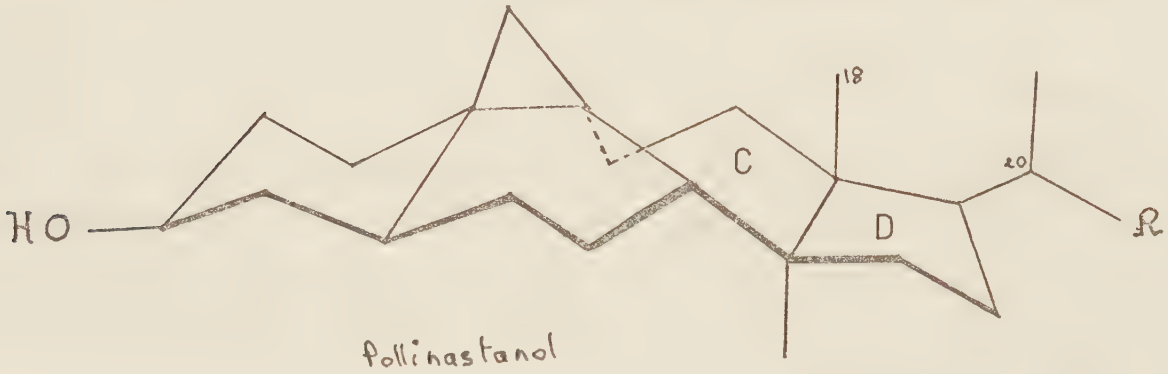
69 70 71

Cette différence est surtout due au fait qu'avec les hypoiodites, il est possible d'effectuer successivement deux abstractions d'hydrogène - l'hypoiodite étant régénéré par l'iode présent dans le milieu - alors qu'au cours de la photolyse des nitrites, une seule abstraction d'hydrogène peut avoir lieu. Notre cas n'est pas comparable car au cours de la réaction des hypoiodites aucune fonction alisation en 18 n'est observée.

Il apparaît nécessaire d'examiner la conformation du squelette

des triterpènes comportant un cyclopropane 9,19 pour connaître la géométrie de l'état de transition au cours de ces réactions radicalaires.

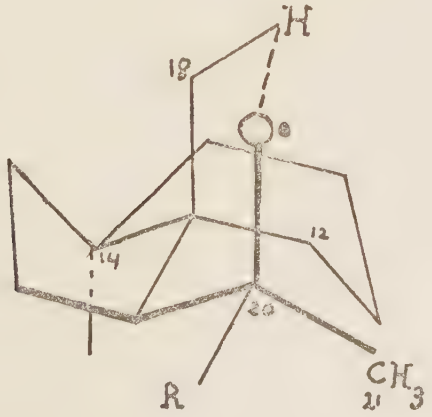
L'étude de la conformation du pollinastanol a été réalisée au laboratoire de cristallochimie de Gif-sur-Yvette (57) et a montré que le cycle C de la molécule présente une conformation bateau.



Pollinastanol

Par contre le cycle D et la distance entre les carbones 18 et 20 sont sensiblement les mêmes qu'en série pregnane. Les squelettes de ces triterpènes et des prégnanes sont très dissemblables, ce qui peut expliquer les différences de réactivité en 20 que ce soit vis-à-vis des réducteurs ou au cours des réactions radicalaires. Cependant la distance entre le carbone 18 et le carbone 20 reste favorable aux réactions radicalaires envisagées.

L'état de transition lors de l'abstraction d'un hydrogène par l'alcoxy radical doit être représenté de la façon suivante :



Les réactions ont été effectuées soit sur un alcool 20 β soit sur des alcools tertiaires, dans ces cas il existe, ou bien une interaction 1,3 diaxiale entre le méthylène en 12 et le méthyle 21 (alcool secondaire 20 β et alcool tertiaire 20S) ou une intéraction entre le méthylène en 12 et le méthylène en 22 (alcool tertiaire 20R).

La présence du cycle C de conformation bateau rend peut être cette intèraction plus importante.

La réactivité thermique et photochimique des alcoxyradicaux a été étudiée par P. GRAY et A. WILLIAMS (58). Ces auteurs estiment que les radicaux alcoxy d'origine thermique se comportent de façon comparable aux radicaux d'origine photochimique. Cependant l'aptitude à l'abstraction intramoléculaire d'un hydrogène serait plus importante pour des radicaux alcoxy d'origine photochimique (cf. photolyse des nitrites) que pour les radicaux d'origine thermique (thermolyse des hypoiodites).

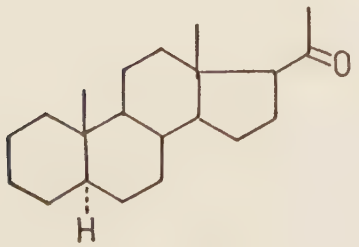
CHAPITRE IV

ETUDE DE LA STEREOCHIMIE DE L'ATTAQUE PAR DES REACTIFS DE GRIGNARD DE CARBONYLES EN POSITION 20.

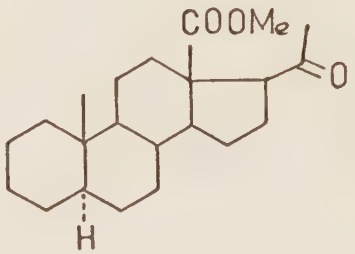
Dans le chapitre précédent il a été montré qu'il était possible de fonctionaliser le carbone 18 sous forme de lactone 18 → 20, à partir, soit d'un alcool secondaire 20R soit d'alcools tertiaires, dans la série triterpénique étudiée.

Pour savoir s'il était préférable de cycliser l'acétyl alcool puis d'introduire la chaîne (voie a) ou s'il valait mieux introduire la chaîne sur l'acétyl cétone puis cycliser l'alcool tertiaire obtenu (voie b), l'étude de la stéréochimie de l'attaque des réactifs de Grignard, sur un carbonyle en 20 a été effectuée sur deux composés:

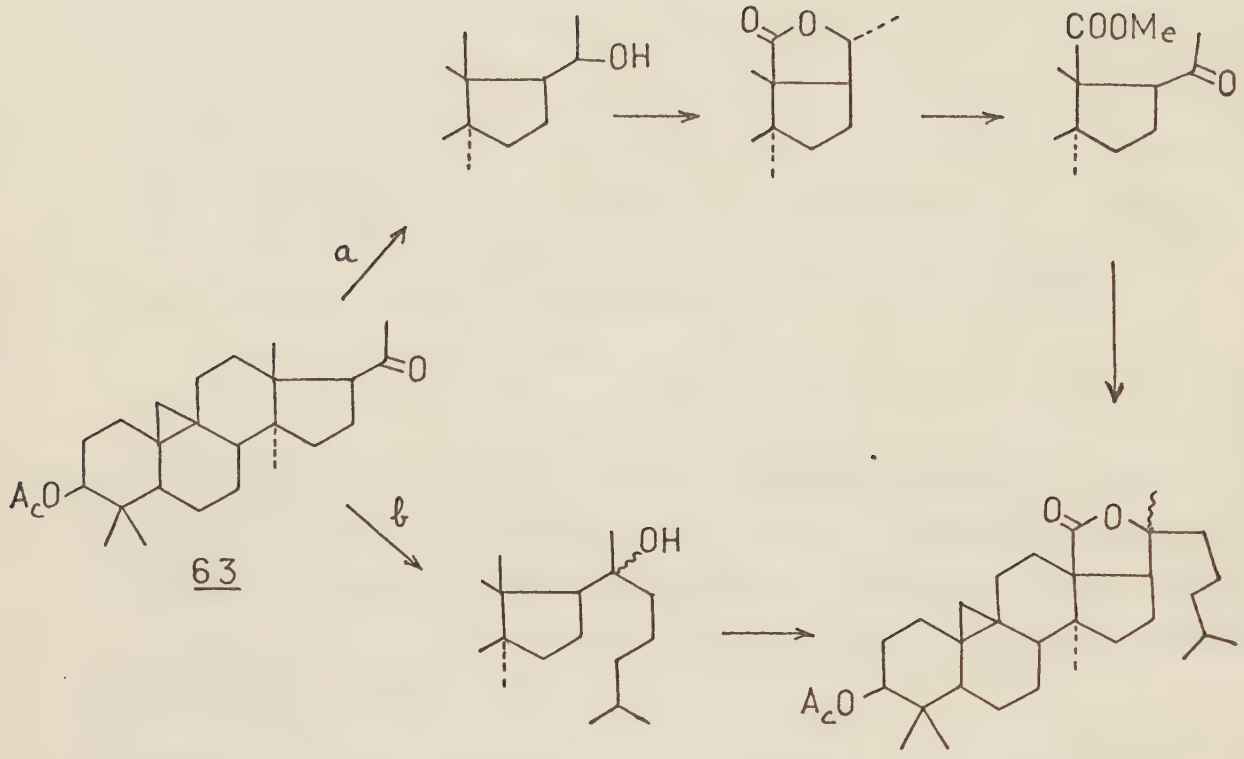
- la 5α prégnanone 20 77,
- le dérivé de la 5α pregnanone 20 possédant un groupement carbométhoxyle en 18 81.



77

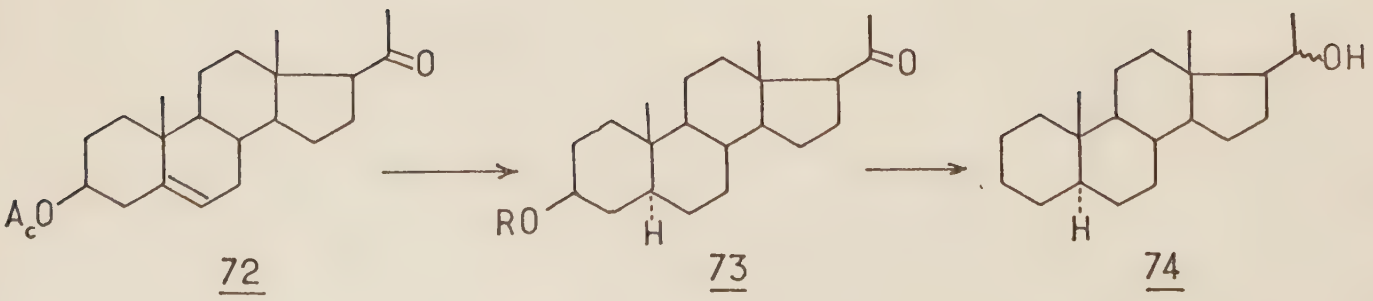


81



La 5 ∝ prégnanone -20 a été préparée à partir de la prégnénolone et de la fontumine.

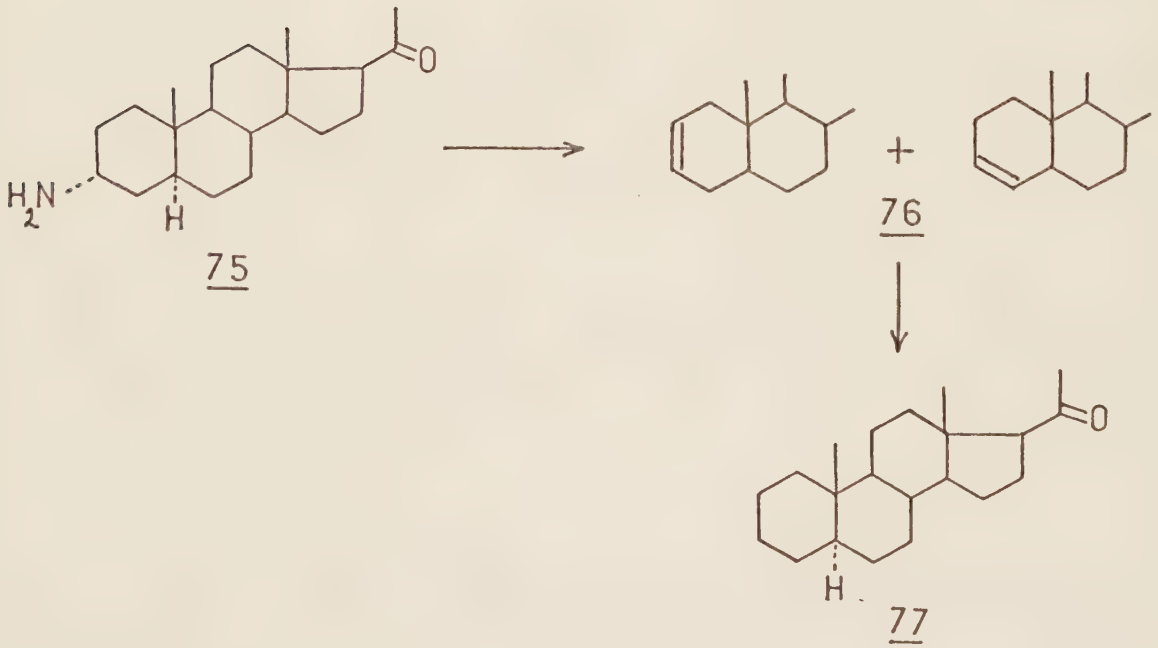
a) Prégnénolone.



L'hydrogènation, dans l'éthanol, catalysée par du charbon palladié de l'acétyl 3β prégnénolone 72 fournit le seul dérivé saturé 5α correspondant 73 (R=Ac). Celui-ci saponifié par de la potasse méthanolique, est estérifié par du chlorure d'acide méthane sulfonique 73 (R=Ms). Cet ester est hydrogénolysé par action de l'aluminohydrure de lithium. Le mélange d'alcools 20R et 20S ainsi obtenu 74 est oxydé pour conduire à la 5α pregnanone 20. Le rendement global est de 82 %.

b) Fontumine.

La fontumine 75 est l'alcaloïde majeur de Funtumia latifolia (apocynacée)(59).

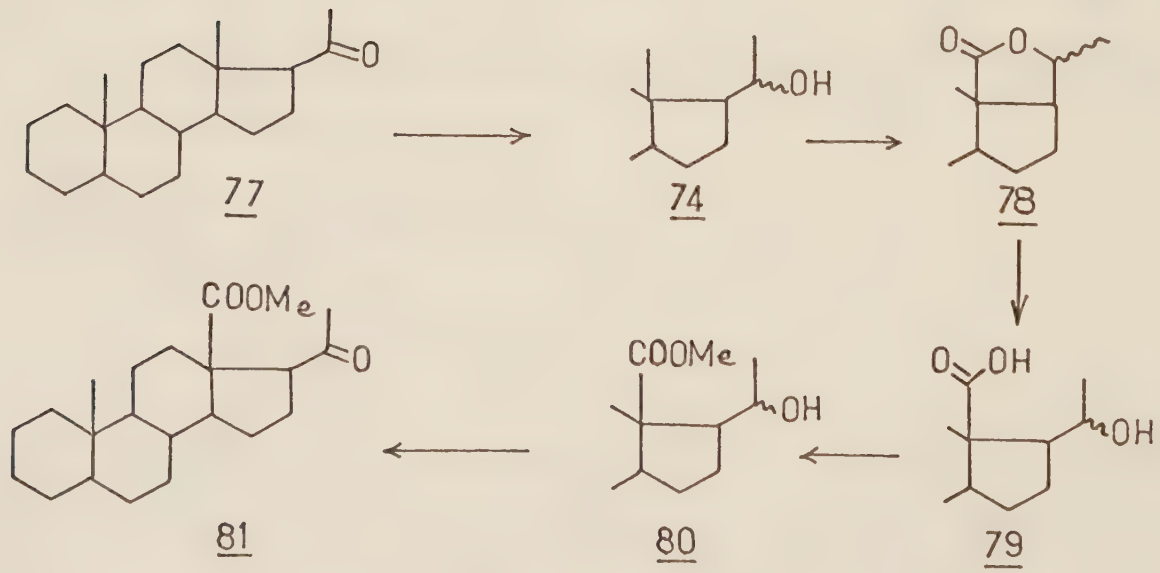


75 76 77

Par désamination nitreuse la fontumine donne un mélange de pregnène-2 one 20 et de pregnène-3 one 20 76. Ce mélange d'oléfines est ensuite hydrogéné en (5 α) prégnanone 20 77. Le rendement global est de 50 %.

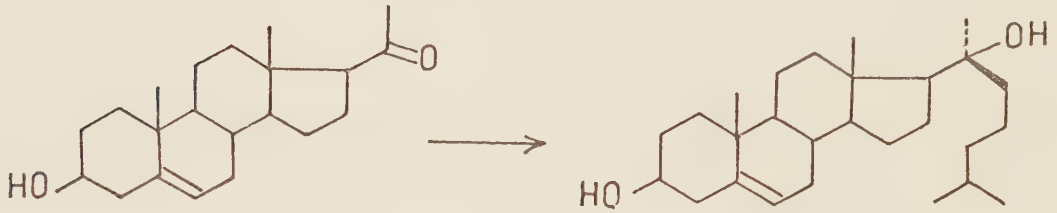
Methylcarboxylate 13 β nor 18 (5 α) pregnanone 20.

La prégnanone 20 est réduite par $LiAlH_4$ en un mélange de pregnanol 20R et 20S 74 celui-ci est traité par un mélange d'iode et de tetraacétate de plomb dans le cyclohexane ; l'huile obtenue est directement oxydée par de l'anhydride chromique, et une chromatographie permet d'isoler la lactone 18→20 78. Par saponification dans la potasse éthanolique 4N à 10 % d'eau, la lactone est ouverte en acide alcool 79. L'acide est ensuite méthylé par du diazométhane et le carbométoxyl alcool obtenu 80 est oxydé par le réactif de Jones dans l'acétone pour donner finalement l'ester cétone 81 avec un rendement global de 40 %.

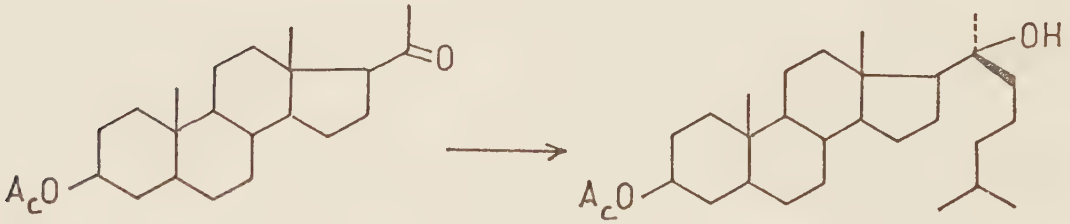


II. RAPPEL SUR LES ATTAQUES NUCLEOPHILES EN 20.

Gut et coll. (42) ont démontré par des correlations chimiques que l'addition d'un réactif de Grignard (bromure d'isohexylmagnesium) sur la pregnenolone 82 ou sur l'acetoxy 3 β prégnanone 20 84, est stéréosélective et conduit aux alcools 20S correspondants 83 et 85.

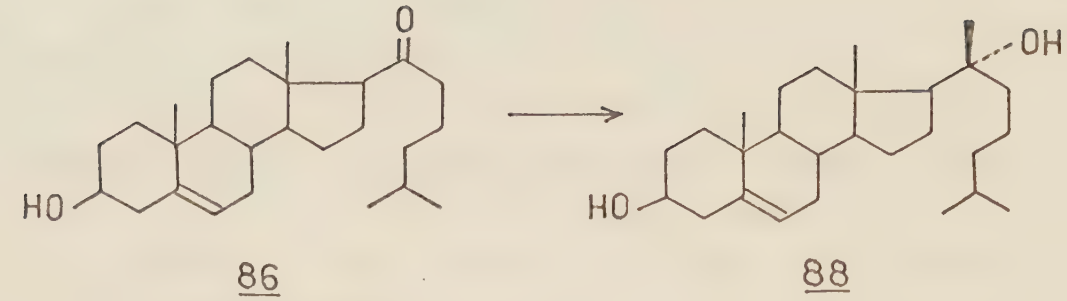


82 83

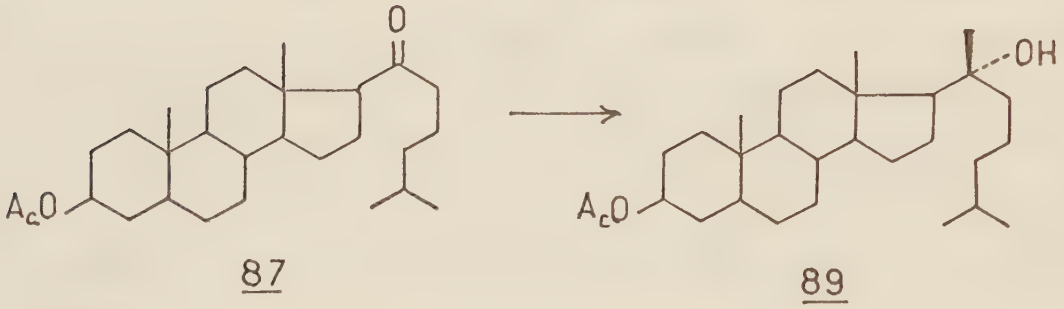


84 85

Inversement l'addition de bromure de méthyl magnesium sur le nor 21 ceto 20 cholesterol 86 et sur l'acetoxy 3 β nor 21 ceto 20 cholesterol 87 conduit aux alcools 20R correspondants 88 et 89.

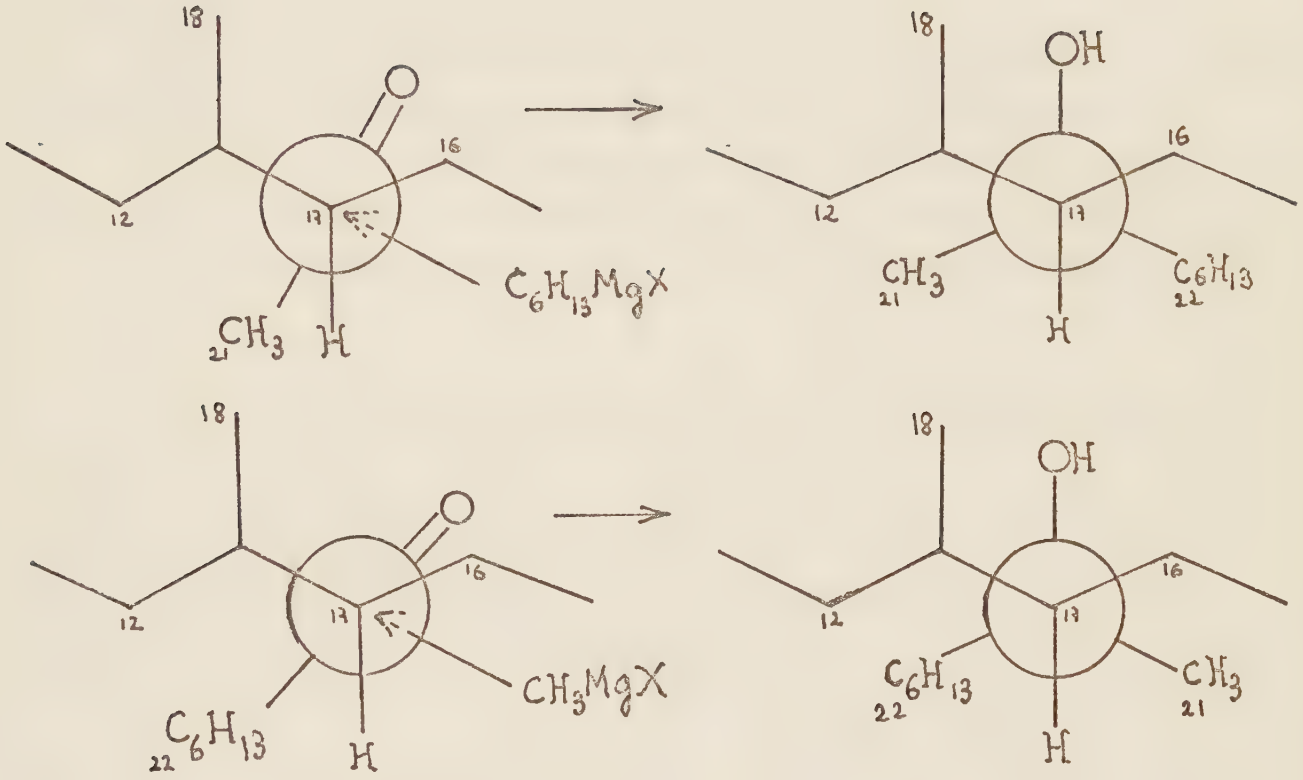


86 88



87 89

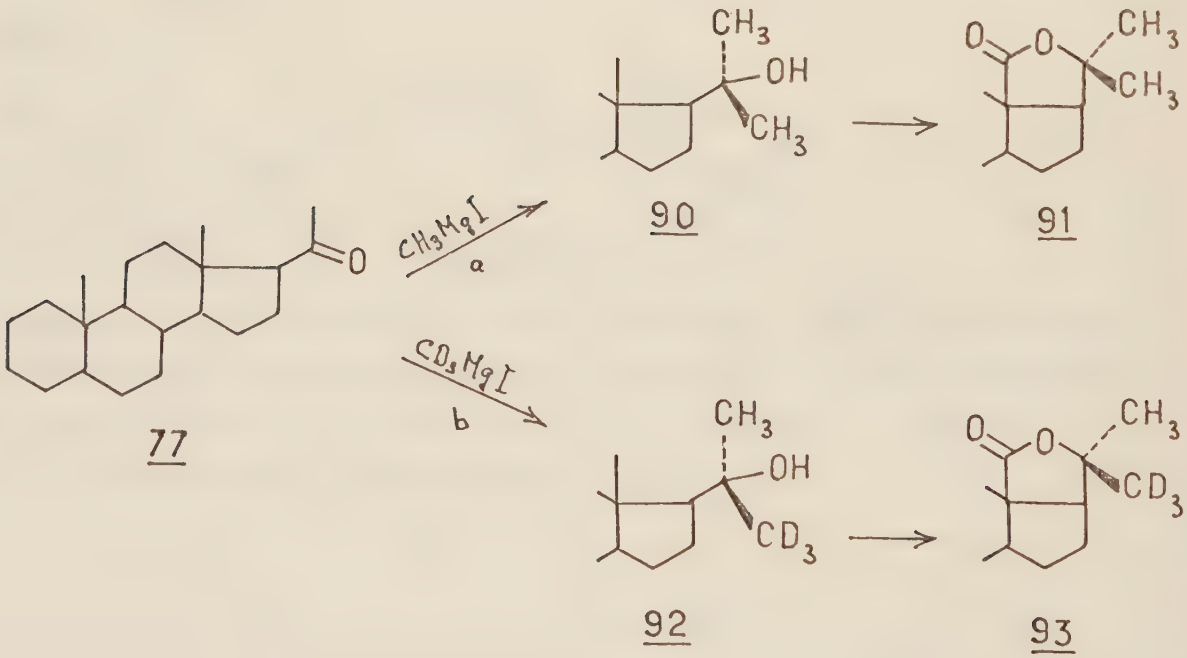
Cette stéréosélectivité va dans le sens de celle des réductions des groupements cetoniques en 20 par les hydrures mixtes, et correspond à une attaque par la face la moins encombrée de la molécule dans la conformation la plus probable (60).


18
16
12
17
$C_6H_{13}MgX$
$_{21}CH_3$
H
OH
CH_3
$_{21}$
C_6H_{13}
$_{22}$
CH_3MgX
$_{22}C_6H_{13}$

III. COMPARAISON DE L'ATTAQUE PAR DES REACTIFS DE GRIGNARD DE LA PREGNANONE 20 ET DE LA METHYL CARBOXYLATE 13 β nor 18 (5α) - PREGNANONE -20.

1°) Prégnanone 20.

Afin de pouvoir comparer le comportement vis-à-vis des réactifs de Grignard de la pregnanone 20 et de la methylcarboxylate 13 β nor 18 (5α) pregnanone 20 les lactones 91 et 93 ont été préparées de la façon suivante :



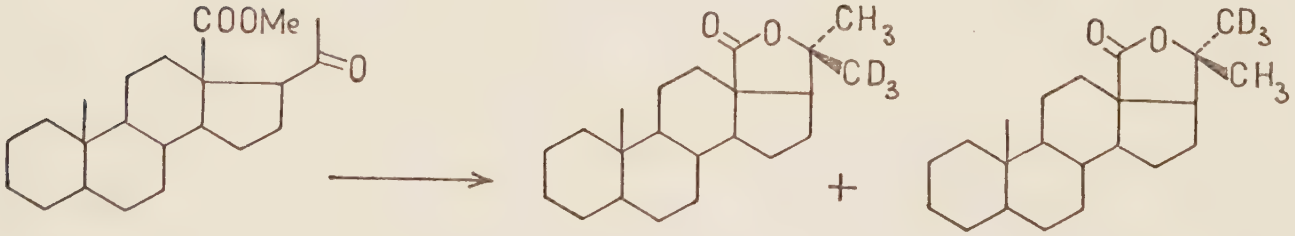
La pregnanone est traitée dans l'éther par de l'iodure de methylmagnesium (voie a) ou de l'iodure de deutériométhyl-magnésium (voie b). Les alcools tertiaires obtenus 90 et 92 sont cyclisés en lactones 91 et 93 par RHI.

Le spectre de RMN de la lactone 91 présente deux signaux correspondant aux methyles 21 et 21' à 1,36 et 1,40 ppm le spectre RMN de la lactone 93 présente un seul signal correspondant au methyle 21 à 1,40 ppm.

Sachant que l'addition de l'iodure de deutériométhyle est stéréosélective sur la pregnanone 20 et qu'elle conduit à l'alcool 20S, il peut être conclu que le méthyle 21 se trouvant au dessous du plan de la lactone présente un signal à 1,40 ppm et que le méthyle 21' se trouvant au-dessus du plan de la lactone présente un signal à 1,36 ppm.

2°) Methyl carboxylate 13β nor 18 (5α) pregnanone 20.

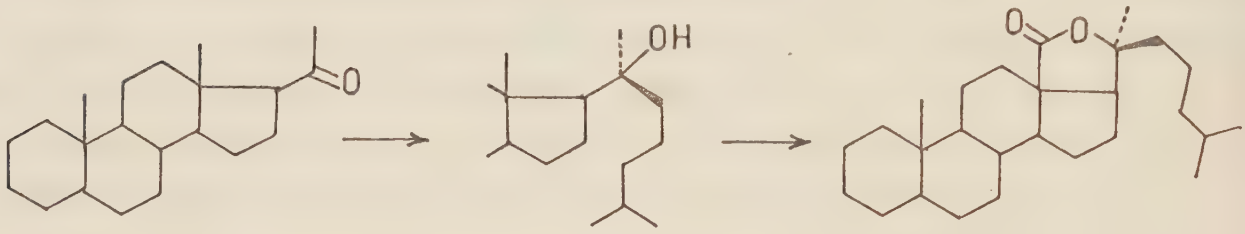
L'ester-cétone 81 est traitée dans l'éther par de l'iodure de deuriomethyle magnesium 0,02 M et conduit directement (61) au mélange des deux lactones 93 et 94 décelé par la présence de deux signaux à 1,36 et à 1,40 ppm.



81 93 94

La quantité relative de chaque isomère n'a pu être mesurée, car ceux-ci ne peuvent être séparés. On peut seulement noter que les 2 signaux RMN des deux CH_3 en 21 sont de la même importance. Par contre dans le cas des lactones 96 et 97 la quantité relative de chaque isomère a pu être mesurée.

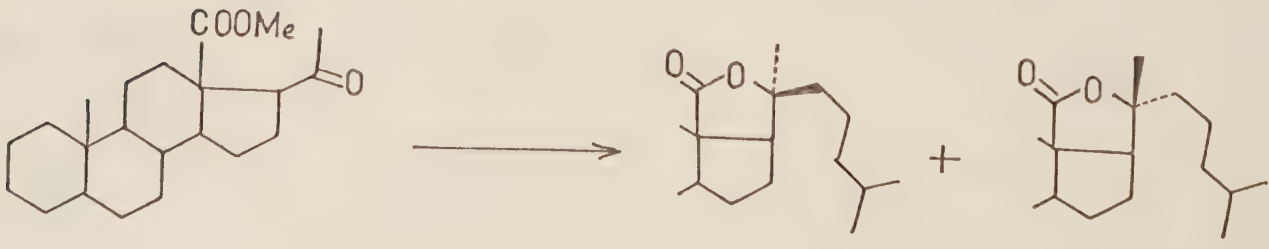
La pregnanone-20 77 par action du bromure d'isohexylmagnesium donne l'alcool tertiaire 20S 95 qui est cyclisé en lactone 96.



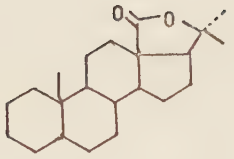
77 95 96

Le signal du méthyle 21 de la lactone 96 a un déplacement chimique de 1,40 ppm.

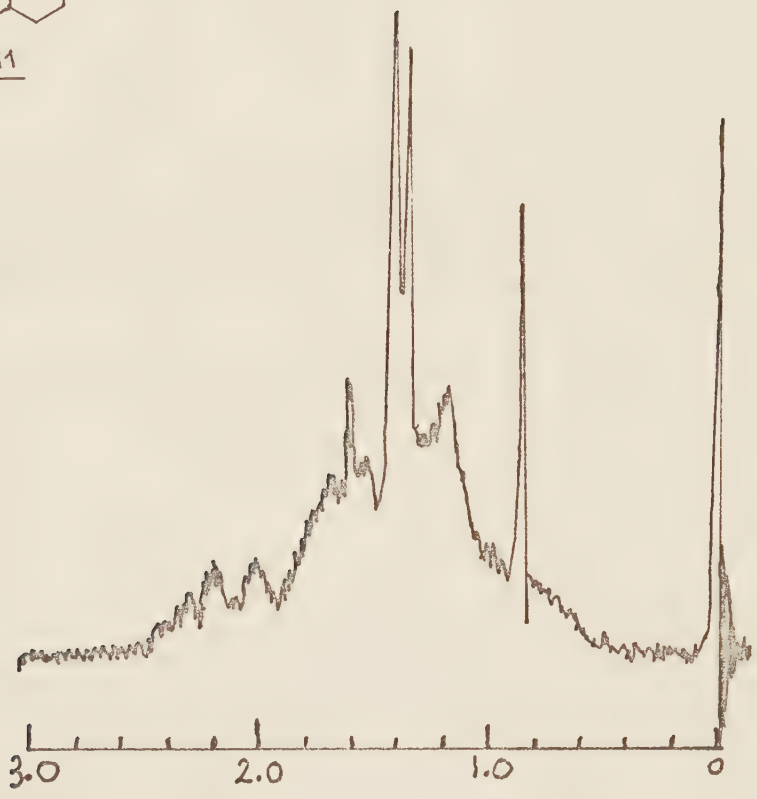
L'ester cetone 81 par action du bromure d'isohexyl-magnesium 0,02 M dans l'éther, conduit au mélange de lactones 96 et 97 qui ont pu être séparées en 50 % de lactone 96 signal du méthyle 21 à 1,40 ppm et 50 % de lactone 97 signal du methyle 21 à 1,36 ppm.



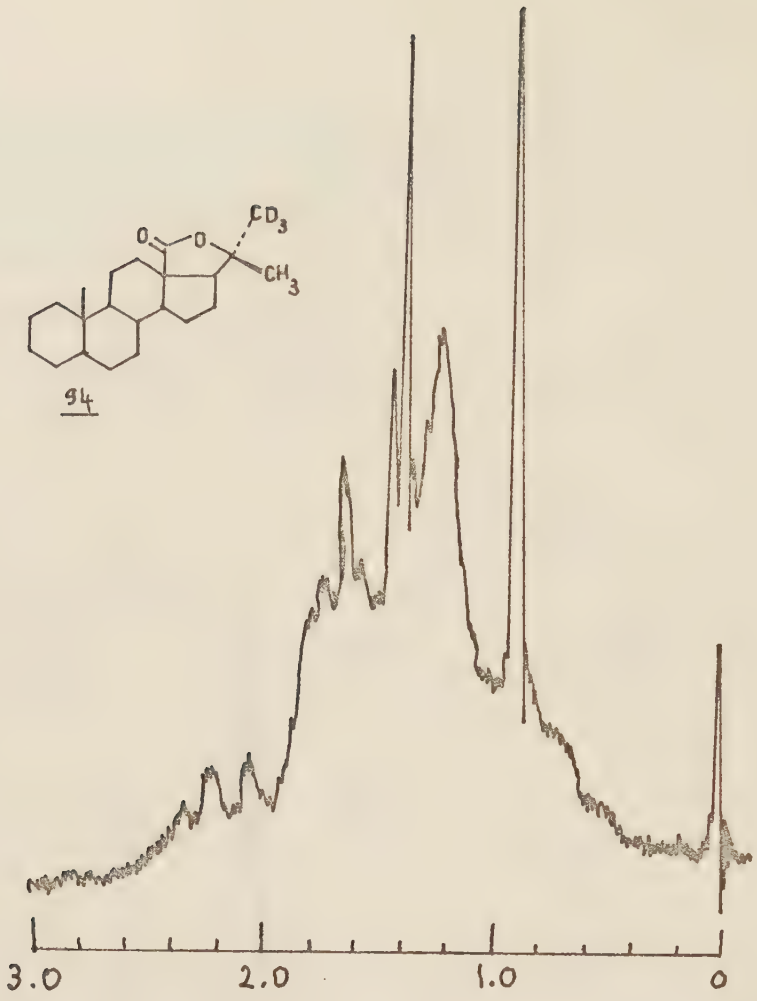
81 96 97



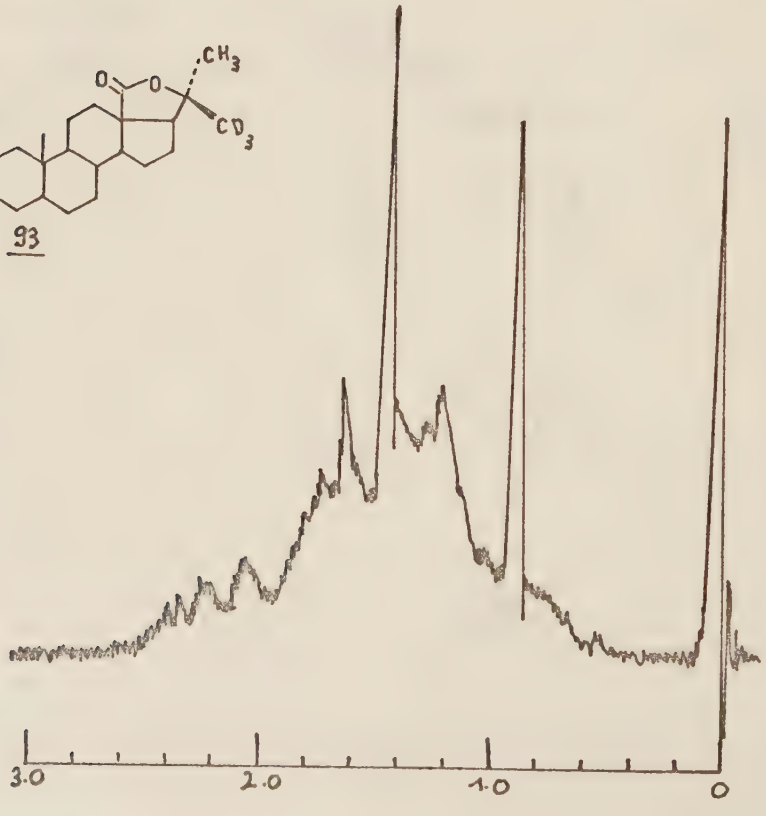
91



94



93



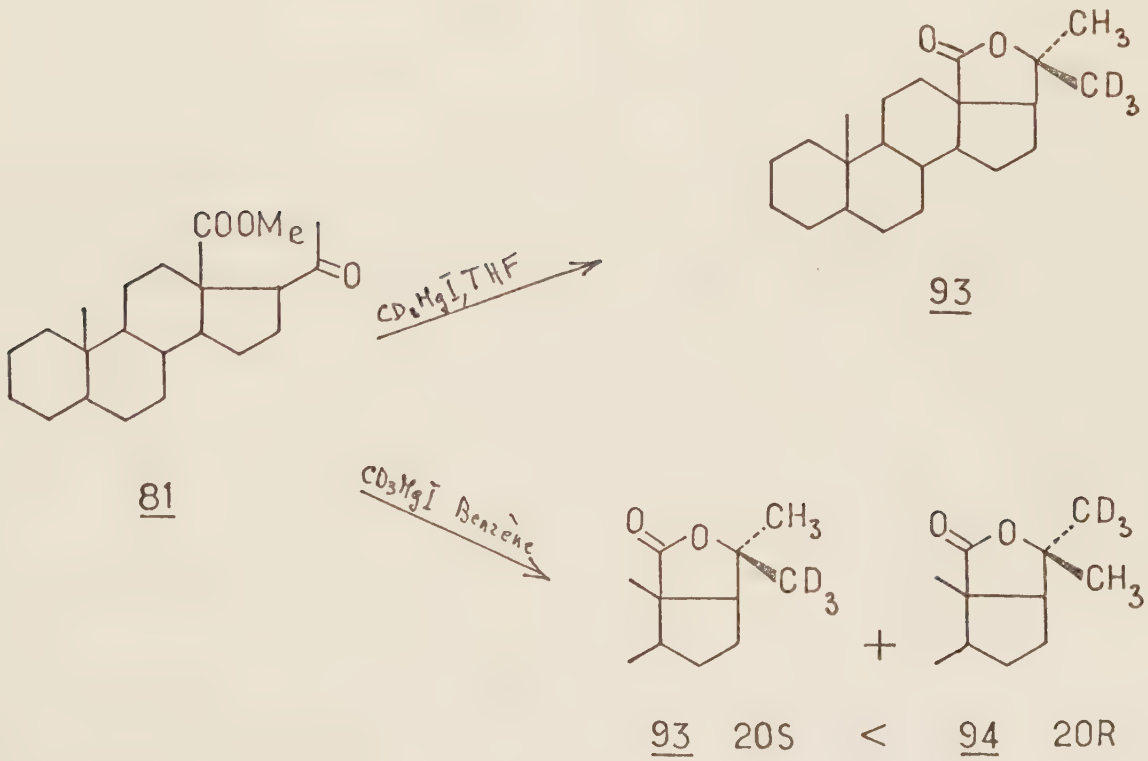
Le comportement de l'ester cetone 81 peut être différent dans un solvant plus basique tel que le THF ou moins polaire tel que le benzène (62).

a) THF.

L'ester cétone 81 traité par de l'iodure de deuteriomethyl magnesium 0,02M dans le THF conduit à la seule lactone 93 lactone obtenue à partir de la prégnanone. Ici la stéréosélectivité est retrouvée.

b) Benzène.

Par contre dans le benzène l'ester cetone 81 conduit au mélange des lactones 93 et 94 avec une prépondérance de la lactone 94. Le signal à 1,36 ppm est beaucoup plus grand que le signal à 1,40 ppm.



93 20S < 94 20R

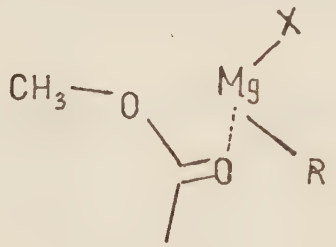
La même réaction effectuée avec du bromure d'isohexyl magnesium donne 75 % de dérivé 20R et 25 % de dérivé 20S.

IV. INTERPRETATION.

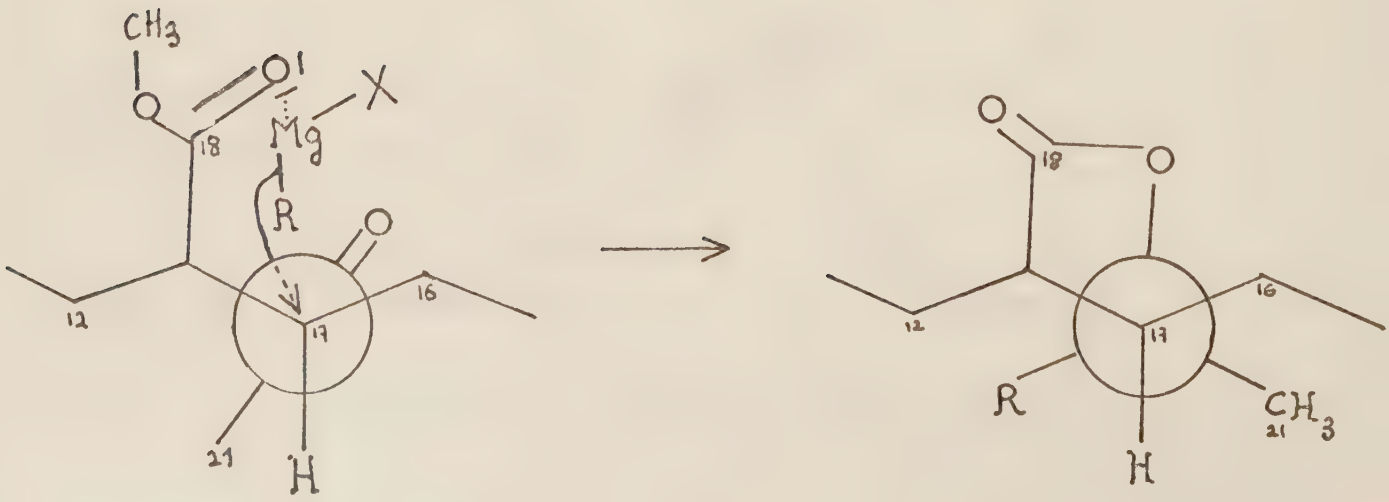
Pour comprendre la différence de réactivité de l'ester cetone 81 suivant le solvant utilisé, il faut se reporter à l'échelle de basicité des solvants.

THF > éther > benzène (63).

Le benzène solvant non basique ne peut solvater le magnesium dans la solution, et ne s'oppose donc pas à une complexation du réactif de Grignard par l'ester méthylique en 18.

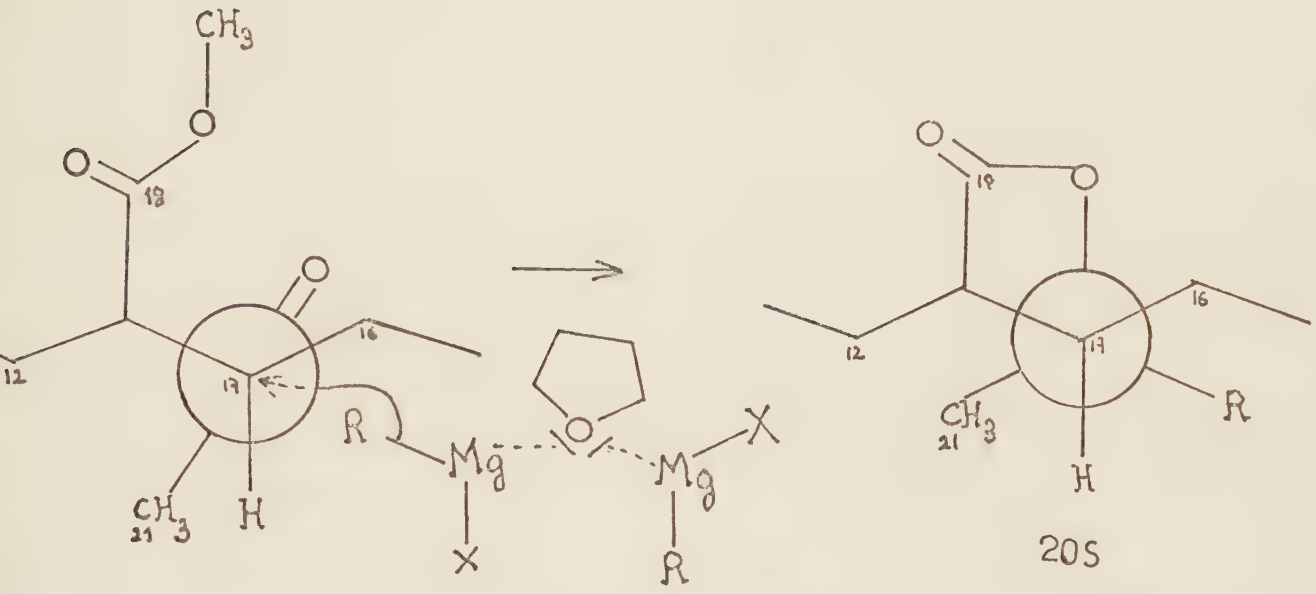


Le réactif ainsi attiré par la fonction en 18 va effectuer une attaque par la face la plus encombrée de la molécule. Attaque qui ne peut se produire en l'absence de toute fonction en 18.



20R

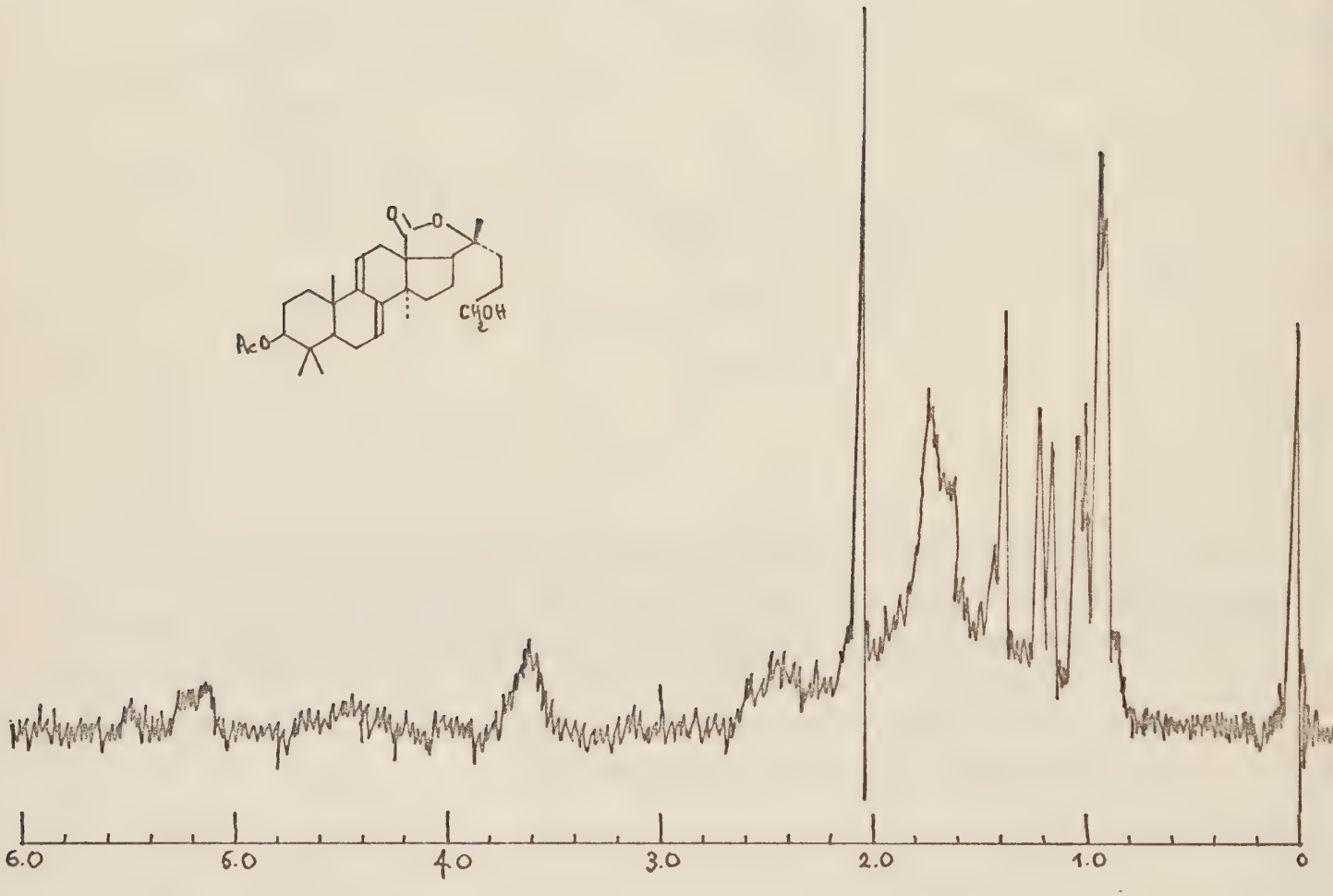
Le THF solvant basique solvate totalement le réactif de Grignard présent dans la solution celui-ci ainsi solvaté ne peut plus être complexé par l'ester méthylique et l'attaque s'effectue normalement par la face la moins encombrée.



20S

Enfin l'éther a une basicité comparable à celle de l'ester méthylique, il solvate partiellement le réactif, dans ce solvant les deux phénomènes sont compétitifs, on observe les deux stéréochimies.

En conclusion, cette étude montre qu'il est possible de choisir le sens de l'attaque du réactif de Grignard en 20 lorsque la molécule possède un ester carboxylique en 18.

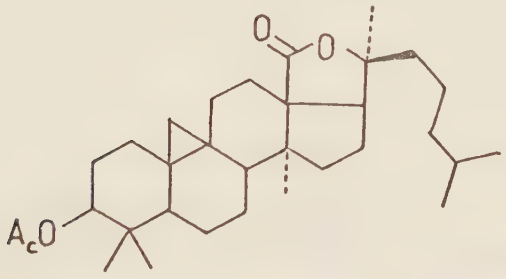

AcO
CH2OH
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0

CHAPITRE V

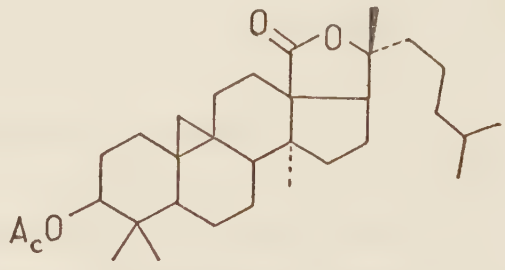
DETERMINATION DE LA STEREOCHIMIE EN 20 DE LA SEYCHELLOGENINE.

Il a été montré qu'il était possible de choisir le sens de l'attaque d'un carbonyle en 20 par un réactif de Grignard et la technique permettant de préparer des lactones 18 → 20 à partir de dérivés du cycloartenol, a été mise au point.

Il reste à déterminer la stéréochimie en 20 de la seychellogenine, afin de ne préparer qu'un seul des deux isomères 98 et 99 possibles.



98

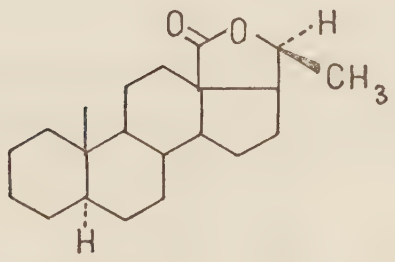


99

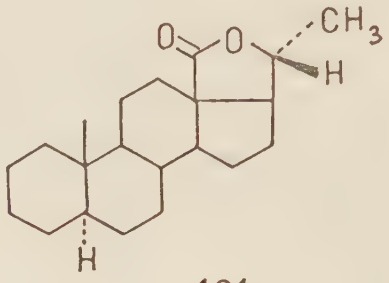
La détermination de la stéréochimie en 20 de la seychellogénine est basée sur la comparaison des déplacements chimiques des méthyles 21 sur les différents dérivés lactoniques obtenus jusqu'à présent (64).

I. DANS LA SERIE PREGNANE.

GRAMAIN et al. (65) ont publié dans des tables les déplacements chimiques des méthyles 21 pour les lactones 100 et 101. La lactone 18 → 20S 100 présente sur le spectre RMN effectué dans $CDCl_3$ un doublet correspondant au méthyle 21 centré à 1,33 ppm, tandis que pour la lactone 18 → 20R pregnane 5α 101, dans les mêmes conditions le doublet est centré à 1,36 ppm. Le méthyle le plus déplacé à champ faible est situé derrière le cycle lactonique.



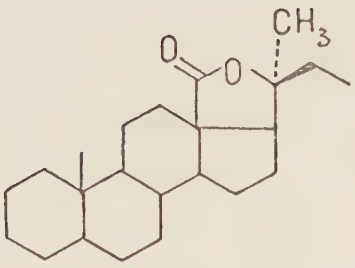
100



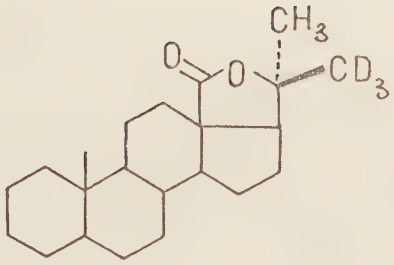
101

De même les dérivés 59, 93, 96 20S (méthyle 21 derrière le cycle lactonique) présentent, sur leurs spectres RMN effectués dans les mêmes conditions, des signaux correspondants au méthyle 21 à 1,40 ppm ; tandis que pour les dérivés 94 et 98 20R (méthyle devant le cycle lactonique) les signaux correspondants au méthyle 21 sont situés à 1,36 ppm.

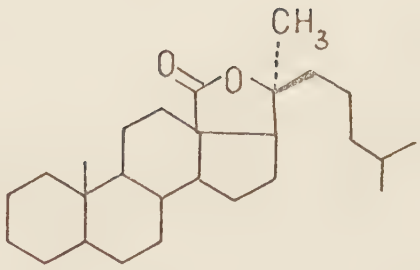
Cette comparaison montre que la taille de la chaine n'influence pas le déplacement chimique du méthyle 21.



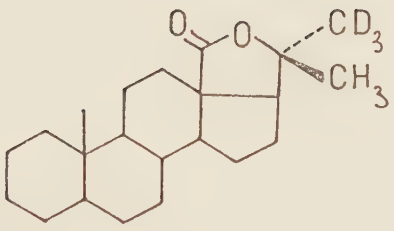
59



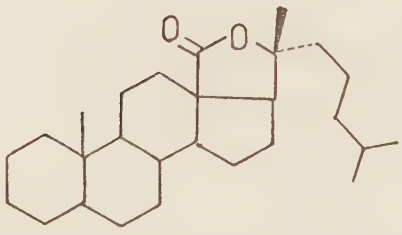
93



96



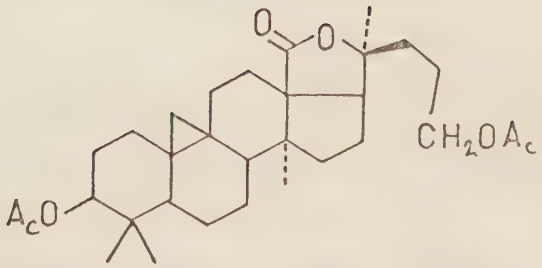
94



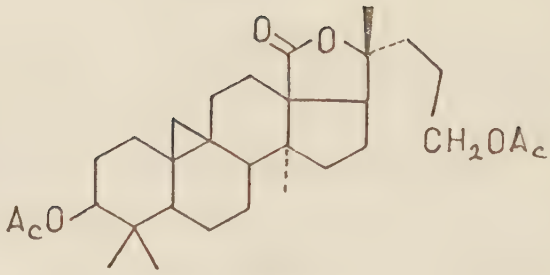
97

II. EN SERIE TRITERPENIQUE.

Les lactones 68a et 68b préparées à partir du cycloartenol présentent des signaux RMN correspondant au méthyle 21 à 1,40 pour le dérivé 68a et 1,36 ppm pour le dérivé 68b. Nous pouvons dire par analogie avec les résultats obtenus en série pregnane que le méthyle 21 subissant le plus fort déplacement chimique vers les champs faibles se retrouve derrière le cycle lactonique.



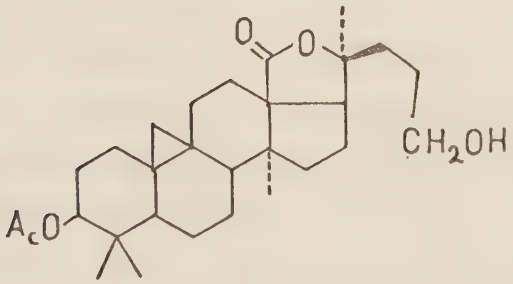
68a



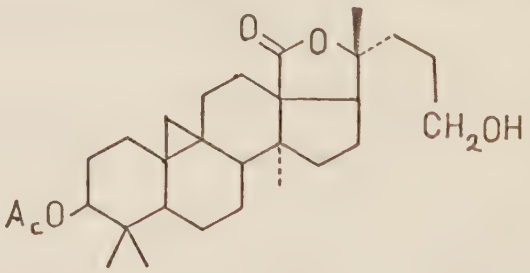
68b

Le dérivé 68a a donc une configuration 20S et le dérivé 68b une configuration 20R. Ceci confirme l'hypothèse émise au chapitre II sur la configuration des alcools tertiaires en 20 correspondants aux lactones 68a et 68b.

Par une saponification douce par du carbonate de sodium, les composés 68a et 68b ont été transformés respectivement en dérivés 102 et 103.



102



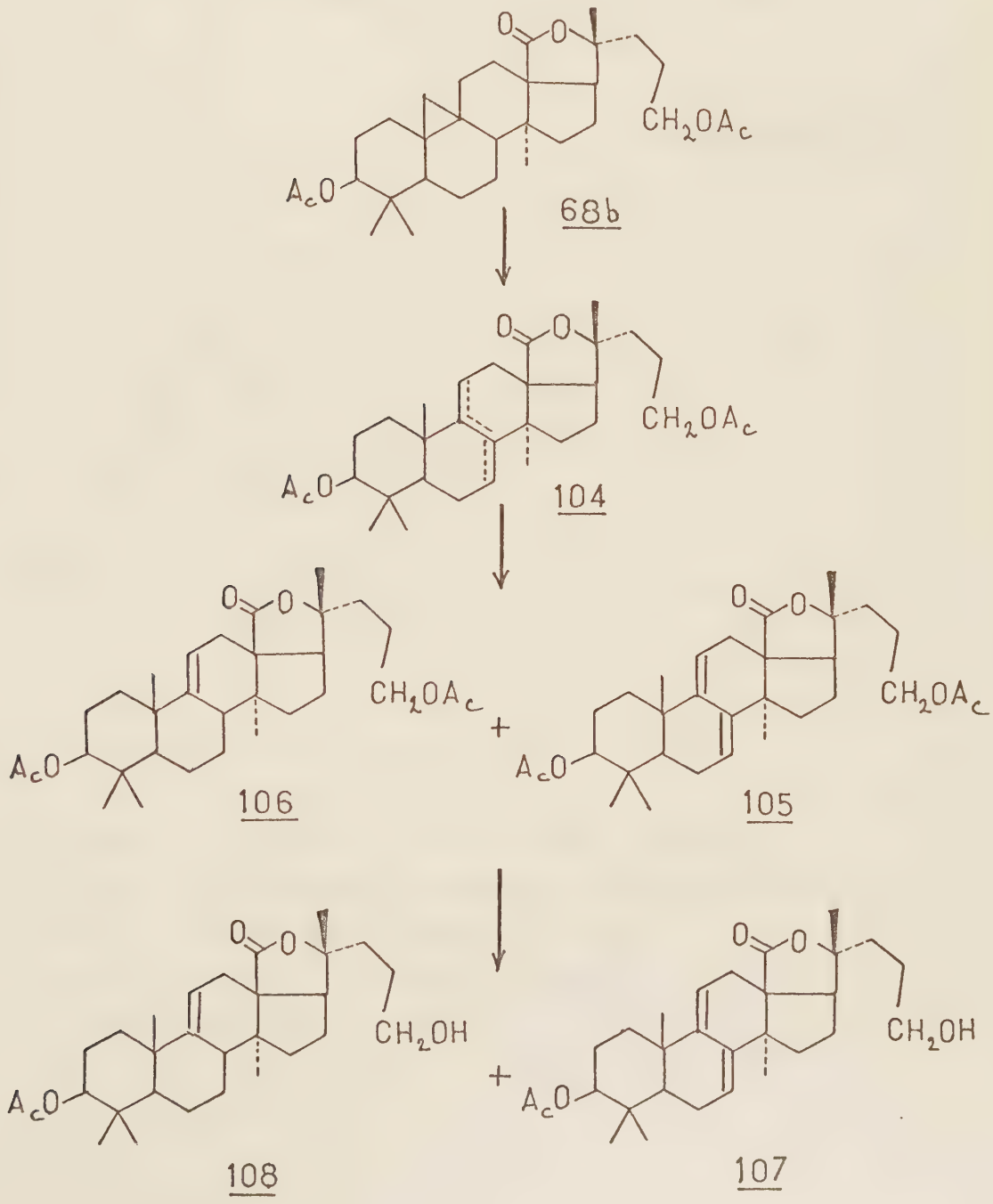
103

Les déplacements chimiques d Me 21 de ces deux nouveaux dérivés sont les mêmes que ceux des composés desquels ils dérivent.

La nature du substituant en 24 ne semble pas influencer le déplacement chimique du méthyle 21.

Ouverture du cyclopropane.

Le dérivé 68b 20R est soumis à l'action de l'acide chlorhydrique gazeux dans le chloroforme, et donne le mélange d'olefines 104 (66) (67) qui est traité par de l'anhydride sélénieux dans l'acide acétique (68). On obtient un mélange du diène 105 et de l'oléfine 106 qui n'ont pu être séparés.

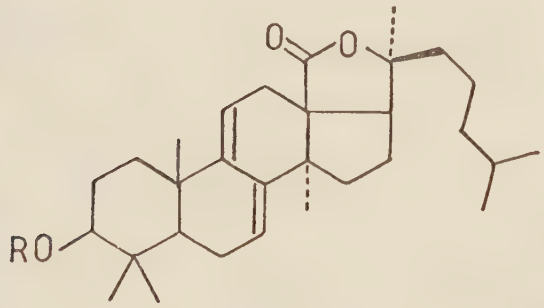


Ce mélange après une saponification douce conduit au mélange des alcools 107 et 108.

Ces deux mélanges présentent les bandes d'absorption ultra-violette caractéristique du diène heteroannulaire (69) (238 mμ, 243 mμ, 254 mμ).

Il faut noter que les signaux correspondants aux méthyle 21 pour le mélange 105 + 106 et pour le mélange 107 + 108 ont le même déplacement chimique 1,36 ppm, ce déplacement chimique est celui du méthyle 21 du produit de départ 68b. Ceci montre que l'introductio du diène ne perturbe pas le méthyle 21.

Seychellogenine.



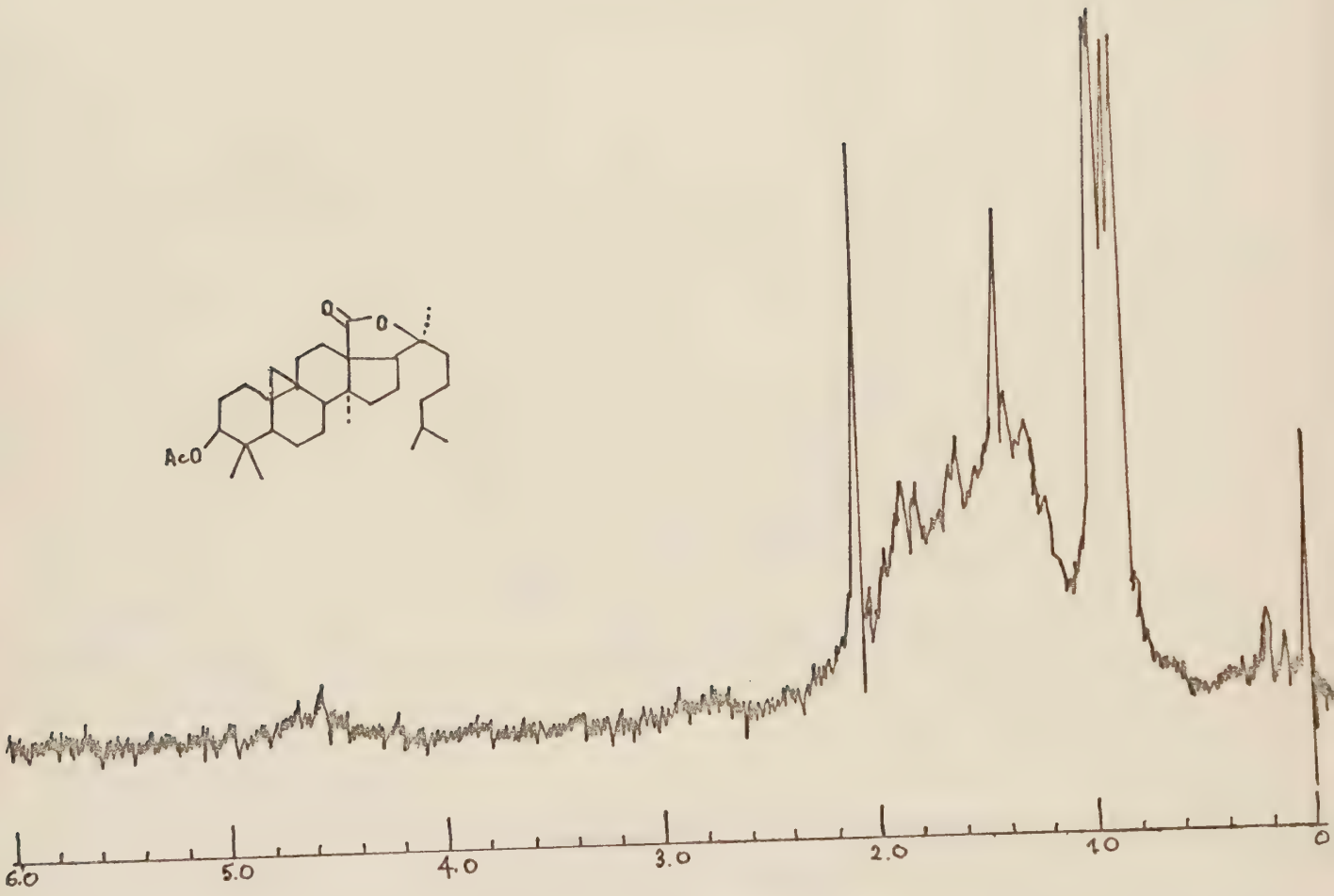
DJERASSI et coll. (2) ont montré que le déplacement chimique du méthyle 21 de la seychellogenine et de l'acetyl 3 seychellogenine est de 1,40 ppm. On peut en déduire que le carbone 20 de la seychell gine a une configuration S. Ce qui ressort du tableau suivant :

DERIVE	ppm Me 21 devant le cycle lactonique	ppm Me 21 derrière le cycle lactonique
100	1,33	
101		1,36
59		1,40
93		1,40
96		1,40
94	1,35	
97	1,35	
68a		1,40
68b	1,35	
102		1,40
103	1,35	
105 + 106	1,35	
107 + 108	1,35	
Seychellogenine		1,40 (2)
Acetyl 3 seychellogenine		1,40 (2)

En effet il a été montré que :

- la taille de la chaine,
- la nature d'un substituant en 24,
- la présence d'un diène hétéroannulaire 7 - 8, 9 - 11,
- la présence d'un cyclopropane

n'altèrent pas le déplacement chimique du méthyle 21 pour une configuration en 20 donnée. Ceci confirme l'hypothèse émise par CHANLEY (8) sur la configuration en 20 des holothurinogenines et infirme celle d'HABERMEHL (11).


AcO
O
O
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0

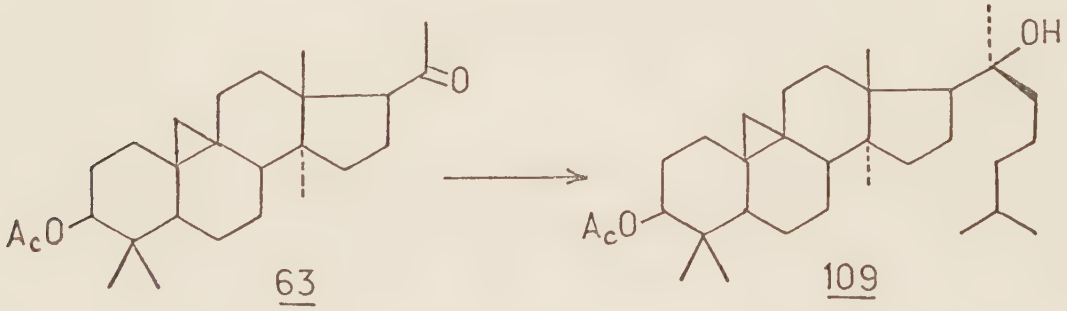
CHAPITRE VI

HEMISYNTHESE DE LA SEYCHELLOGENINE A PARTIR DE LA CYCLOPROTOBUXINE F.

L'hémisynthèse de la seychellogenine a été reprise à partir de la cycloprotobuxine F.

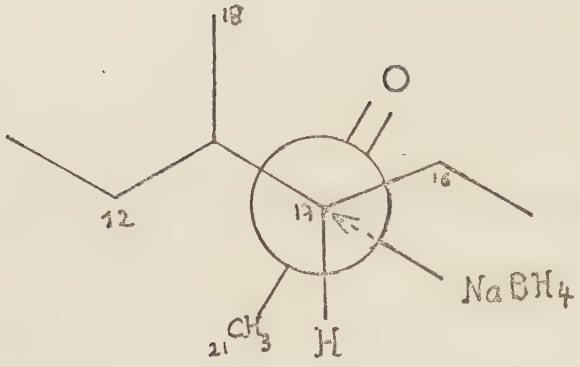
L'acétyl cétone 63 intermédiaire de cette synthèse a été préparée à partir de la N-isobutyryl cycloxobuxidine F du cycloartenol (produit de fragmentation obtenu par RHI d'un alcool tertiaire en 20) et de la cycloprotobuxine F, mais les meilleurs rendements sont donnés par la cycloprotobuxine F.

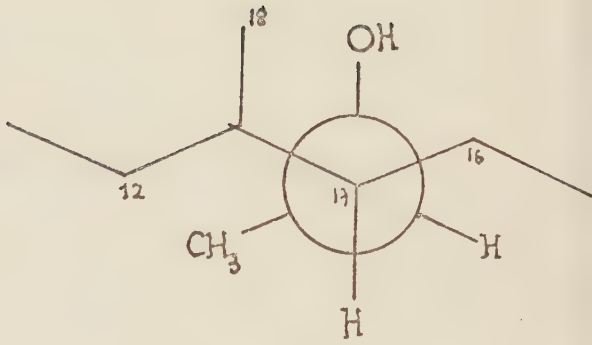
L'acétyl cétone 63 est soumise à l'action du bromure d'isohexyl magnesium dans l'éther et conduit au diol 20S 109.

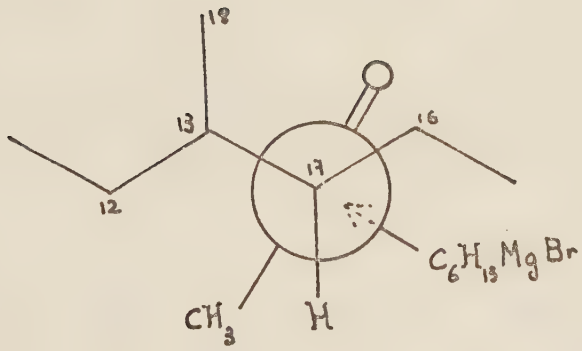


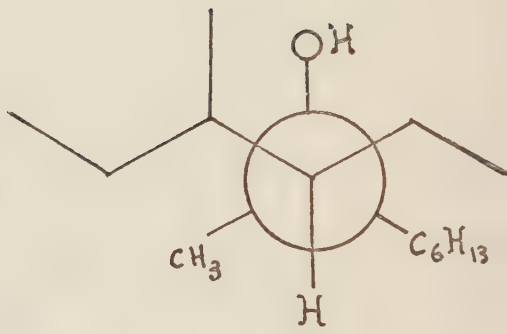
63 109

Rappelons que la réduction du carbonyle en 20 de cette molécule par les hydrures mixtes est stéréosélective, et conduit à l'alcool secondaire 20 R, ce qui correspond pour une attaque du carbonyle par un réactif de Grignard dans le même sens, à la formation d'un alcool tertiaire 20S.

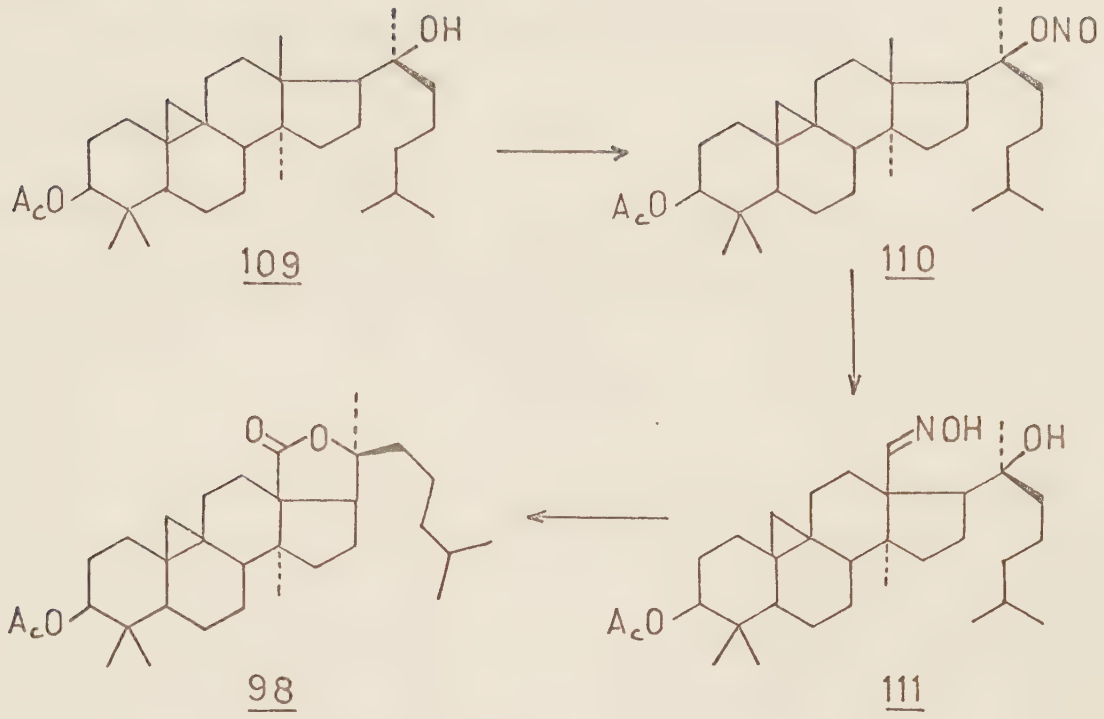








Le diol 109 est réacétylé en 3 puis son nitrite en 20 est préparé par action du chlorure de nitrosyle dans la pyridine. Le nitrite 110 est irradié dans le benzène par une lampe SP500 et conduit à l'oxime 111 qui est directement oxydée (39) en lactone 98.



109 110 98 111

Le signal RMN du méthyle 21 de la lactone 98 a un déplacement chimique de 1,40 ppm, ce qui correspond bien à une lactone 20S (méthyle 21 derrière le plan de la lactone).

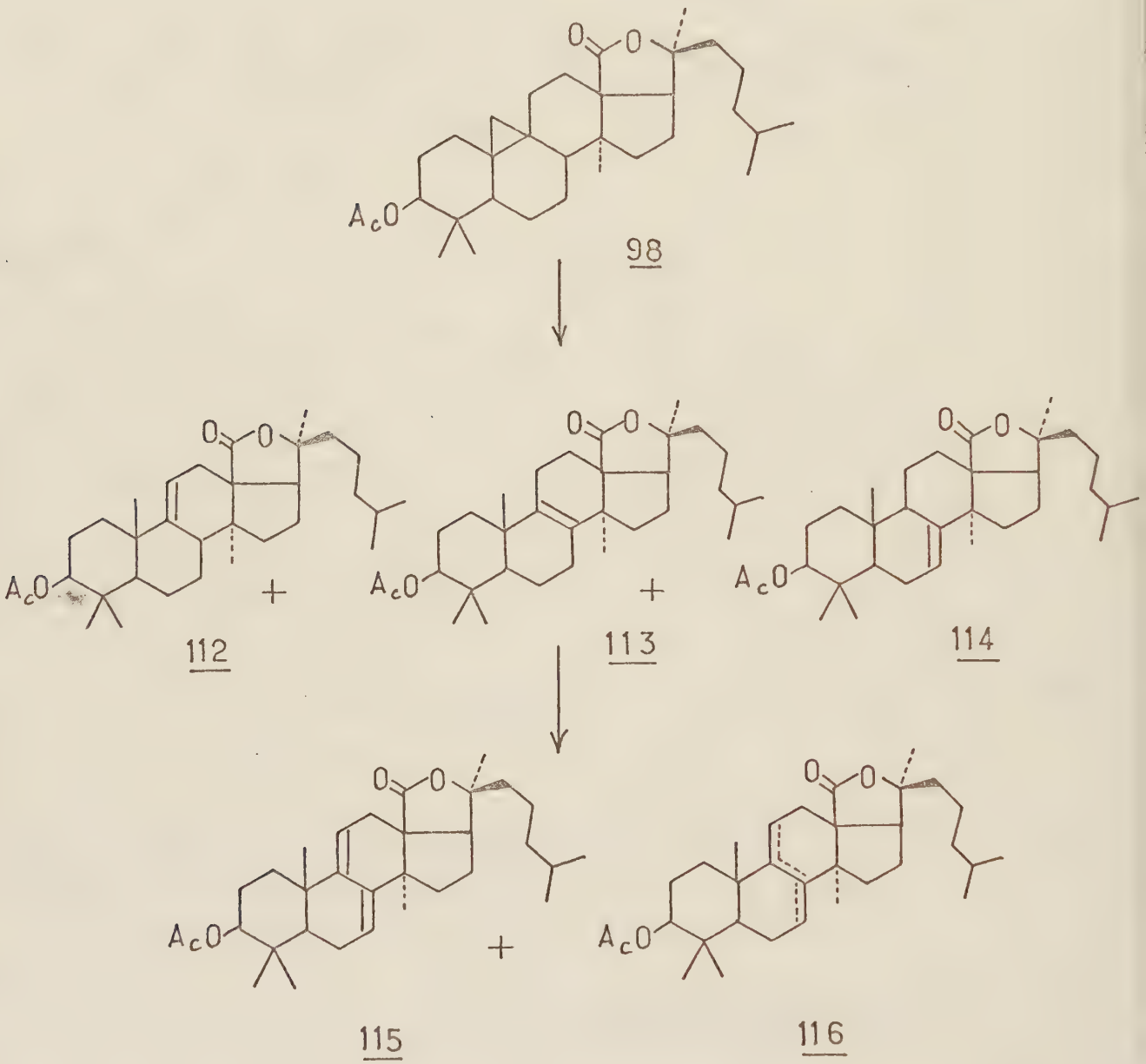
Préparation du diène.

Le cyclopropane est ouvert par action de l'acide chlorhydrique gaz dans le chloroforme sans alcool (67) et donne un mélange d'olefines :

$\Delta 7$, $\Delta 8$, $\Delta 9,11$, 114, 113, 112.

Ce mélange est traité par de l'anhydride sélénieux dans l'acide acétique.

Il a été montré (70) que les olefines Δ7 et Δ8, peuvent conduire au diène heteroannulaire et que l'olefine Δ9,11 ne peut conduire au diène mais donne un dérivé hydroxylé en 12.



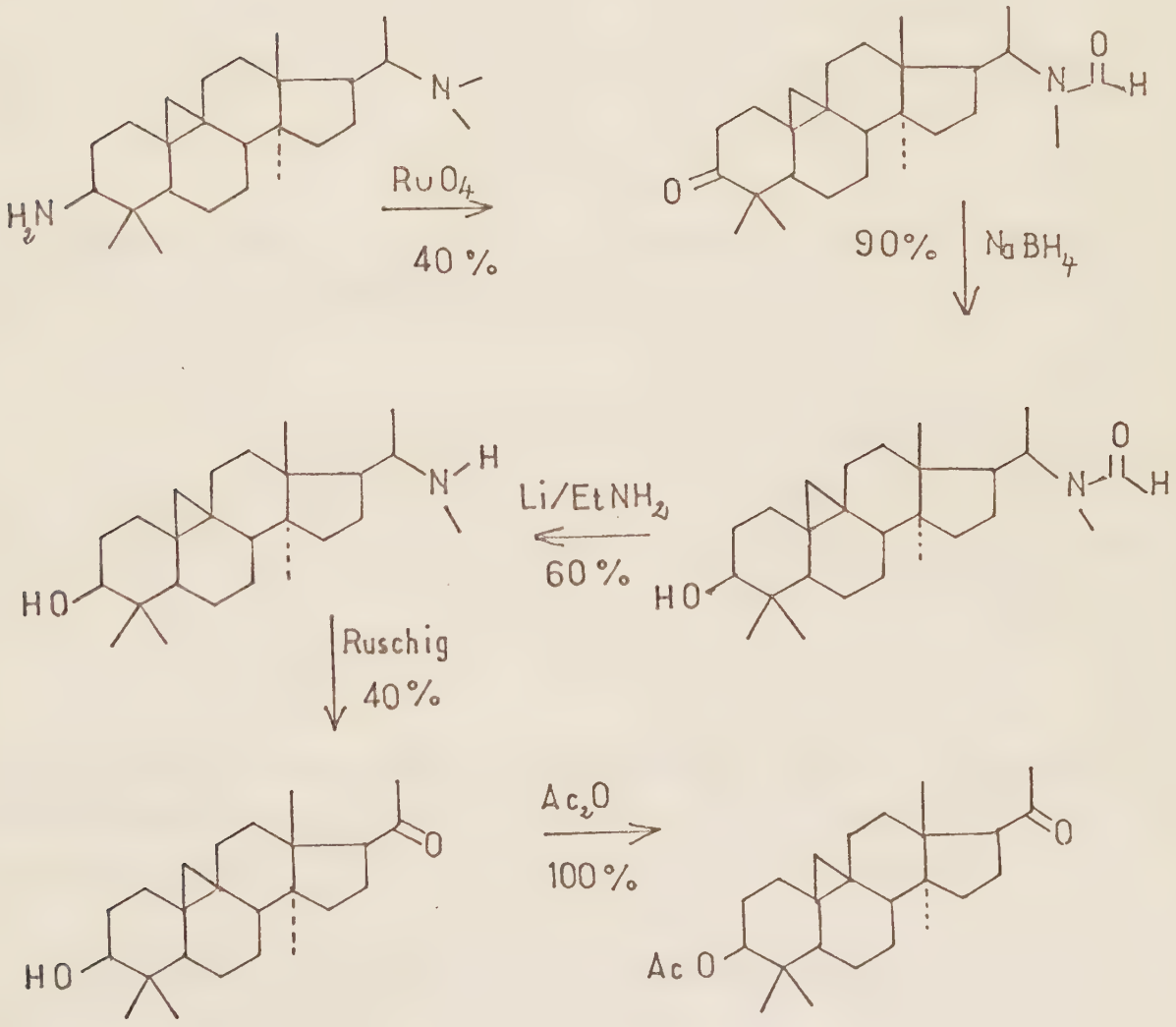
En fait, on obtient un mélange duquel il a été séparé après une saponification douce de l'acetyl en 3,une fraction dont le spectre de masse présente un pie $M^{+\cdot}$454 (seychellogenine) et $M^{+\cdot}$456 (dihydroseychellogenine). Ce mélange présente les bandes d'absorption U.V. caractéristique du diène hétéroannulaire à 237 mμ, 244 mμ, 252 mμ, mais les ε2.260, ε2.400, ε1.600 montrent que le produit contient 20 % de diène, le reste étant un mélange d'olefines.

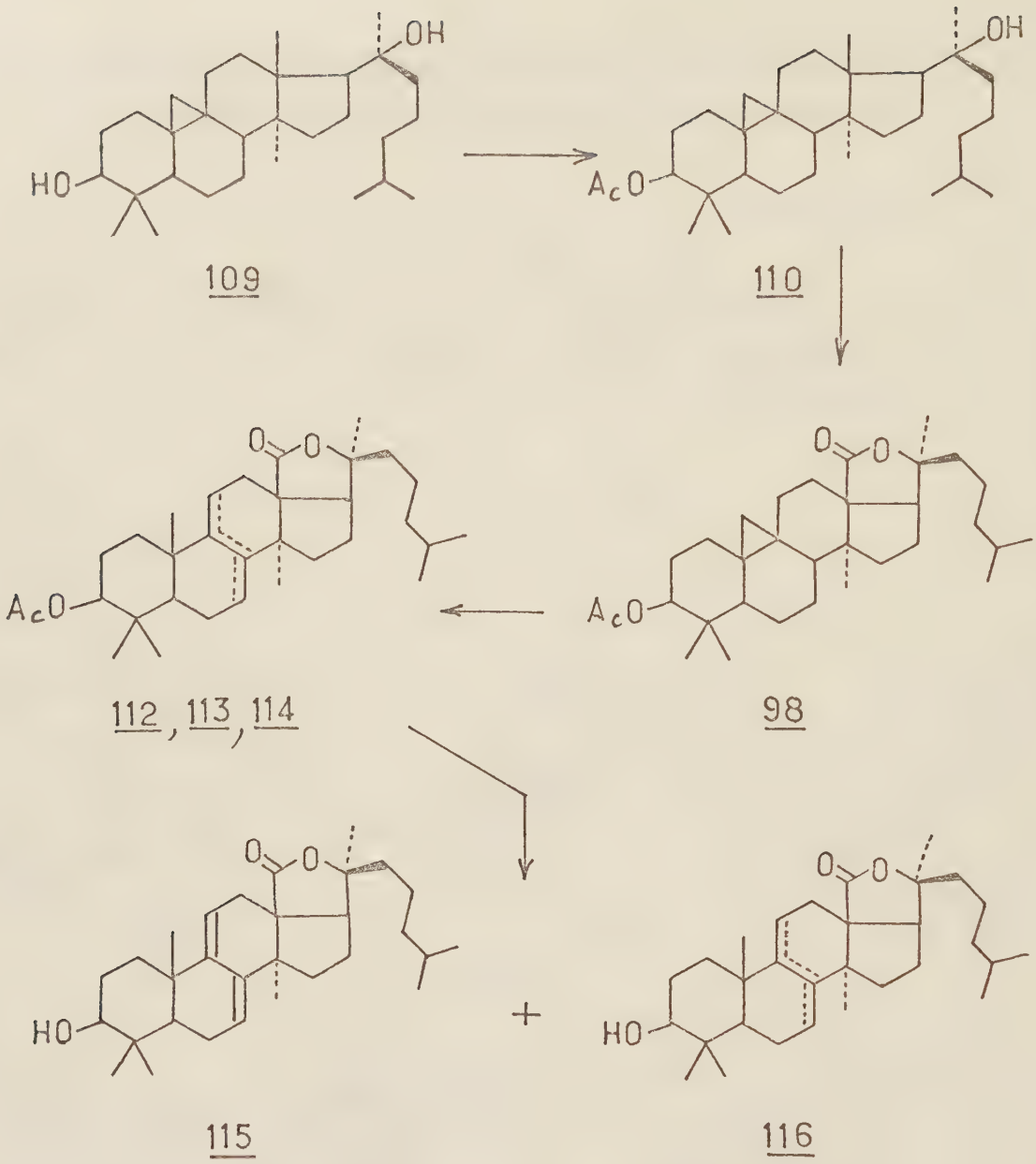
Il faut signaler que la seychellogenine naturelle isolée de Bohadschia koellikeri par DJERASSI (2) contient également une

impureté de masse 456. Une étude sur les différentes techniques d'ouverture du cyclopropane doît être poursuivie.

En Résumé :

L'hémisynthèse de la seychellogénine a été effectuée à partir de la cycloprotobuxine F alcaloïde naturel extrait du Buxus madagascarica suivant le schéma :





109 110 112, 113, 114 98 115 116

Cette hémisynthèse est effectuée en 9 étapes avec un rendement global de 1,1 % et conduit à un mélange de seychellogenine et de dihydroseychellogenine qui n'ont pu être séparées 115 et 116.

PARTIE EXPERIMENTALE

- Les points de fusion, non corrigés, sont pris en tubes capillaires avec un appareil W. Buchi.

- Les mesures de pouvoir rotatoires ont été effectuées avec le polarimètre électronique de PERKIN-ELMER, type 141 MC, pour la raie D du sodium, à la température moyenne de 20°C. Les valeurs de α_D indiquées correspondent à des solutions chloroformiques de concentration voisine de 1 %.

- Les spectres I.R. ont été réalisés sur spectromètre Infracord PERKIN-ELMER 257 (en suspension dans le Nujol).

- Les spectres de RMN ont été réalisés sur des spectrographes VARIAN : A-60, T-60, en solution dans le chloroforme deutérié ; le tétraméthylsilane étant pris comme zéro de référence, les déplacements chimiques (δ) sont évalués en ppm, les constantes de couplage en Hertz.

- Les spectres de masse ont été enregistrés sur spectrographes Atlas CH4 ou AEI MS9.

- Les microanalyses ont été effectuées dans le laboratoire de Microanalyse du CNRS, de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de GIF-sur-YVETTE.

- Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées à l'aide de silice "KIESELGEL G MERCK" neutres ou alcalinisées par de la soude 0,5 N.

- Les chromatographies sur colonne sont réalisées avec de l'alumine MERCK standard, Activité II-III, ou silice MALINCKRODT CC4 spéciale pour chromatographie.

- Par extraction de façon habituelle, il faut entendre extraction par un solvant organique, après dilution à l'eau, puis un ou plusieurs lavages par une base ou un acide dilué, enfin par de l'eau jusqu'à neutralité. Le séchage sur sulfate de sodium anhydre est suivi d'une évaporation sous pression réduite après filtration. Lorsque l'extraction est effectuée selon cette technique, il n'est fait mention que du solvant utilisé.

- Les abréviations employées dans le texte sont les suivantes :

C.C.M. : chromatographie sur couche mince.
C.P.P. : chromatographie sur plaque preparative.
S.M. : spectre de masse.
I.R. : spectre infrarouge.
U.V. : spectre ultra-violet.
R.M.N. : spectre de résonance magnétique nucléaire du proton.
en RMN : s : singulet, d : doublet, t : triplet, m : multiplet, A.B. : système A.B. .
solvants : T.H.F. tetrahydrofuranne, D.M.F. : N.N. Dimethylformamide.

Les extractions de plantes ont été effectuées au laboratoire d'Extraction de Gif-sur-Yvette suivant la technique décrite dans le texte.

EXTRACTION DE Buxus balcarica (4).

Nisobutyryl-cycloxobuxidine F et cyclomicrophylline B.

1 kg de feuilles sèches, finement broyées, est mis à macérer 24 heures dans un mélange d'éther, éthanol, chlorure de méthylène, ammoniaque (1,5 - 1,5 - 1 - 0,25 l) puis traité avec agitation pendant 4 heures. On filtre et le filtrat est évaporé sous pression réduite. Cette opération est répétée 6 fois sans addition d'ammoniaque. Les résidus, une fois réunis, sont repris par 2 l d'éther et la solution éthérée est épuisée par une solution normale aqueuse d'acide sulfamique.

Les solutions acides, réunies sont filtrées et alcalinisées à PH_9 par de l'ammoniaque, en refroidissant, puis extraites au chlorure de méthylène.

Les phases organiques sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et évaporées à sec. On obtient un résidu semi-solide constituant les bases brutes et pesant 98 g. Rendement 9,8 %.

Séparation des bases faibles et des bases fortes.

Les extraits totaux sont dissous dans du chlorure de méthylène (1,5 l) et du tampon à PH_5 (2 l) (acide acétique - 143 ml ; ammoniaque - 140 ml ; eau - 10 l). 10 l de tampon à PH5 sont répartis dans 5 ampoules (l'opération est répétée 10 fois) puis lavée par une solution ammoniacale et enfin par de l'eau. Après évaporation des phases organiques, on obtient 32 g de bases faibles. Les phases aqueuses sont alors alcalinisées à PH9 par de la soude et extraites par du chlorure de méthylène. On isole après évaporation à sec de ce dernier, 64 g de bases fortes.

Chromatographie des bases faibles : Nisobutyrylcycloxobuxidine F.

Les bases faibles (32 g) sont dissoutes dans du benzène. On chromatographie sur alumine additionnée de 6 % d'eau.

ELUANT	POIDS	
Benzène	6,3 g	
Ether	13,9 g	
Ether 5 % méthanol	3,6 g	Nisobutyrylcycloxobuxidine F
Ether 10%-20%-50% Méthanol	0,8 g	
Méthanol	13 g	

Chromatographie des bases fortes : Cyclomicrophylline B.

64 g d'alcaloïdes sont dissous dans du benzène et chromatographiés sur 2 kg d'alumine additionnée de 6 % d'eau.

ELUANT	POIDS	
Benzène	5,4 g	
Ether	23 g	
Ether-éthanol 5 %	2,9 g	
Ether-éthanol 10 %	11 g	Cyclomicrophylline B
Ether-éthanol 20 %	13 g	
Méthanol	9,5 g	

EXTRACTION DE Buxus madagascarica (7) : Cycloprotobuxine F.

Les écorces de racines ont été extraites suivant la technique décrite pour Buxus balearica et ont donné 8,8 % de rendement en alcaloïdes totaux, soit 240 g d'alcaloïdes pour 2,72 kg d'écorces de racines.

Une séparation bases faibles, bases fortes, suivant la technique précédemment décrite fournit 109 g de bases fortes et 131 g de bases faibles.

Chromatographie des bases fortes : Cycloprotobuxine F.

109 g d'alcaloïdes sont dissous dans du benzène et chromatographiés sur 2 kg d'alumine additionnée de 6 % d'eau. Les fractions sont de 3 l.

FRACTIONS	ELUANT	POIDS	
1	Benzène	13 g	
2	-	17 g	Cycloprotobuxine F
3	-	7 g	
4- 5	-	7 g	
6- 9	CH_2Cl_2	21 g	
10-15	CH_2Cl_2 5% 10% éthanol	39 g	
16	Ethanol	8 g	

EXTRACTION DE L'INSAPONIFIABLE DE Strychnos nux-vomica (71) :

Acetyl 3β cycloartenol.

A 1 kg d'huile de noix vomique (obtenue par dégraissage des graines de strychnos, fournie par les laboratoire Fouché) dissous dans 3 l d'éthanol, sont ajoutés 160 g de lessive de soude diluée dans 200 cm^3 d'eau. Cette solution est portée à reflux pendant 4 heures puis concentrée sous pression réduite. 12 l l'eau sont ajoutés et cette solution est extraite jusqu'à épuisement par de l'éther de la manière habituelle. 125 g d'extraits secs sont obtenus.

Acétylation.

A 125 g d'extraits bruts dissous dans 1 l de pyridine sont ajoutés 35 cm^3 d'anhydride acétique. Cette solution est laissée au repos 18 h à la température ambiante. Après concentration sous pression réduite, le résidu est extrait de la manière habituelle et donne 128 g de mélange d'acétyls.

Chromatographie.

128 g d'extraits sont dissous dans de l'éther de pétrole et chromatographiés sur 3 kg de silice.

ELUANTS	POIDS	
Ether de pétrole	9,5 g	
Ether de pétrole, Benzène 1/1	44 g	Acétyl α amyrine
Benzène, Benzène éther 9/1	26,4 g	Acétyl 3 β cycloartenol
Acétate d'éthyle	48,1 g	

CHAPITRE I

Mode opératoire général pour les désaminations selon Ruschig (15).

A une solution d'amine (500 mg) dans du chlorure de méthylène (10 cm^3) est ajoutée de la N chlorosuccinimide (180 mg). Après 1 heure d'agitation à la température ambiante, la solution est lavée à l'eau séchée et évaporée à froid sous pression réduite. Le résidu de chloramine est traité par du méthanolate de sodium (100 cm^3) 3 heures à reflux sous atmosphère d'azote. Après refroidissement la solution est versée dans de l'acide sulfurique 2N (500 cm^3). Après 16 heures on alcalinise avec de l'ammoniaque en refroidissant, et on extrait par du chlorure de méthylène de la manière habituelle. Le résidu obtenu (490 mg) est purifié par chromatographie sur alumine.

Mode opératoire général pour les oxydations chromiques d'amines tertiaires (20).

L'amine tertiaire (300 mg) dissoute dans de la pyridine (24 cm^3) est traitée par de l'anhydride chromique (800 mg) en solution dans la pyridine (24 cm^3) pendant 48 h à 60°. La solution refroidie est ensuite alcalinisée par une solution saturée de carbonate de sodium et extraite de la manière habituelle par de l'éther. Le résidu (280 mg) est purifié.

Mode opératoire général de photodéméthylation d'amines tertiaires (25).

Une solution méthanolique (20 cm^3) d'amine tertiaire (200 mg) additionnée de bleu de méthylène (20 mg) est irradiée par une lampe PHILIPS SP500 à travers un tube en pyrex sous barbotage d'oxygène jusqu'à disparition de l'amine de départ sur C.C.M. Les produits sont récupérés par évaporation du solvant et purifiés par chromatographie.

Hydrogenolyse de la cycloxobuxidine F : 13 → 17.

Préparation du réactif d'Eliel.

Une solution de $AlCl_3$ (600 mg) dans l'éther anhydre (100 cm^3) est ajoutée lentement à une solution de Li Al H_4 (135 mg) dans l'éther anhydre (50 cm^3) sous agitation à 0°.

La cycloxobuxidine F 13 (500 mg) en solution dans l'éther anhydre (150 cm^3) est ajoutée à ce réactif, et l'agitation est maintenue 16 heures à température ambiante. De la lessive de soude (20 cm^3) est introduite, la phase organique est décantée et lavée à nouveau par de la soude à 20 % dans l'eau, puis par de l'eau, l'extraction est poursuivie de la manière habituelle et donne le dérivé 17 (441 mg) (4).

Cristallisation dans l'acétate d'éthyle F 297° $(\alpha)_D$+33°.

Analyse	$C_{26}H_{46}O_2N_2$	M418,64			
Calc %	C73,05	H	11,08	N	6,55
trouvé	73,14		11,32		6,45

Désamination selon Ruschig de la cycloprotobuxine F : 9 → 28.

250 mg de produit de la réaction de Ruschig effectuée sur la cycloprotobuxine F 9 sont chromatographiés sur alumine. L'élution par du benzène donne 140 mg de cetone 28 (6) qui cristallise dans l'acétone.

F 188°, $(\alpha)_D$+27°

Désamination selon Ruschig de la cyclomicrophylline B : 10 → 29 + 30.

Le produit (594 mg) de la désamination selon Ruschig de la cyclomicrophylline B est chromatographié sur alumine et donne par élution à l'éther un mélange de cétol 29 et de cétone conjuguée 30 qui est traité pendant 4 heures à 80° par une solution de potasse (6 g) dans un mélange d'éthanol (24 cm^3) et d'eau (6 cm^3) après dilution avec de l'eau et extraction par du chlorure de méthylène de la manière habituelle la cétone conjuguée (4) 30 (255 mg) est obtenue.

Cristallisation dans l'acétone F 227° $(\alpha)_D$-6°

U.V. max (éthanol) 243 mμ ε: 11.500.

Hydrogénation de la cétone conjuguée 30 → 31 → 32.

A une solution de cétone conjuguée 30 (3 g) dans l'éthanol (100 cm^3) est ajouté du charbon palladié à 10 % (300 mg). Cette

solution est maintenue sous atmosphère d'hydrogène 48 h avec agitation. Après filtration et évaporation, le mélange d'épimères 31 obtenu est traité à reflux 3 heures par de la potasse méthanolique N (50 cm^3) puis refroidi et extrait de la manière habituelle par du chlorure de méthylène. Après deux cristallisations dans l'acétone, la cétone saturée 32 (1,6 g) est obtenue.

F 226° $(\alpha)_D$ +12°

Analyse $C_{26}H_{41}O_2N$

calc. %	C 78,14	H 10,34	O 8,01	N 3,51
trouvé	C 78,26	10,32	8,00	3,51

I.R. 1720 cm^{-1} carbonyle

S.M. $M^{+\circ}$ 399 m/e 71 m/e 84

R.M.N. Partie A de AB 0,1 (J=5) cyclopropane ;
s 0,76 0,83 1,13 méthyles tertiaires ; s 2,10 $COCH_3$;
s 2,33 N $(CH_3)_2$; AB 3,46 3,83 (J=11) CH_2OH ;
m 5,43 protons oléfiniques.

Préparation de l'oxazane 37 à partir de la cycloxobuxidine F 13.

A une solution de cycloxobuxidine F 13 (320 mg) dans le dioxanne (20 cm^3) est ajoutée une solution de formaldehyde à 40 % (3 cm^3). Cette solution est chauffée au bain Marie bouillant pendant 1 heure. Après refroidissement et dilution par de l'eau, la solution est extraite de la manière habituelle et donne l'oxazanne 37 (314 mg) (4), qui est cristallisé dans l'acétone.

F 292° $(\alpha)_D$ +125° I.R. cétone 1670 cm^{-1}

Désamination selon Ruschig de la cycloxobuxoxazine C 37 → 36.

Le produit (300 mg) de désamination de la cycloxobuxoxazine C 37 est chromatographié sur alumine additionnée de 6 % d'eau et l'élution par du benzène donne le cétol 36 (163 mg) qui est cristallisé dans l'acétone.

F 210° $(\alpha)_D$ = +91°

Analyse $C_{26}H_{41}O_4N$ 431,60

Calc %	C 72,35	H 9,58	O 14,83	N 3,25
trouvé	72,10	9,61	14,66	3,37.

I.R. cétone conjuguée 1.669 cm^{-1} cetone non conjuguée 1.710 cm^{-1}
R.M.N. 3s 0,88 1,01 1,21 méthyles tertiaires ; d 0,88 (J=6,5) méthyle 21 ; s 2,25 $N(CH_3)_2$; A.B. 3,37 3,81 (J=11,5) CH_2OH ; m 4,1 CHOH.

Oxydation chromique de l'amine tertiaire 28 → 38 suivie d'une réduction 38 → 48.

L'oxydation chromique de l'amine tertiaire 28 suivant la technique précédemment décrite conduit au formamide 38 (6) qui est réduit par action du borohydrure de sodium (300 mg) dans le méthanol (50 cm3) pendant 4 heures avec agitation magnétique. Après dilution la solution est extraite de la manière habituelle et donne l'alcool 48 (280 mg) qui cristallise dans l'acétone.

F 232° $(\alpha)_D$ + 32,5°

Analyse $C_{26}H_{43}O_2N$

calc %	C 77,75	H 10,79	O 7,97	N 3,49
trouvé	77,79	10,69	7,89	3,44

I.R. 1.650 cm^{-1} formamide

R.M.N. A.B. 0,33 0,60 (J=5) cyclopropane ; 4s 0,80
0,93 0,96 1,03 méthyles tertiaires ; 1d 1,20
(J=6) méthyle 21 ; s de 2 rotamères NCOH CH_3 7,90 8,00

S.M. $M^{+\bullet}$ 401 m/e 58 m/e 90.

Oxydation de la cycloprotobuxine F 9 par le tetroxyde Ruthenium 9 → 38 suivie d'une réduction 38 → 48.

A une solution de cycloprotobuxine F 9 (4,6 g) dans du chlorure de méthylène (1 l) on ajoute du D.M.F. (5 cm^3) puis de l'eau (500 cm^3) et du dioxyde de Ruthenium hydraté (20 mg) enfin une solution de métapériodate de sodium (10 g) dans l'eau (100 cm^3). On maintient une forte agitation pendant 4 heures. La phase organique est ensuite décantée et traitée de la manière habituelle.

Le résidu obtenu est chromatographié sur silice et l'élution par du benzène donne le dérivé nitré 39 (112 mg) (I.R. 1.715 cm^{-1} carbonyle, 1.550 cm^{-1} R_2CHNO_2, S.M. $M^{+\bullet}$ 387).

Le formamide 38 (2,3 g) (6) est obtenu, par élution au chlorure de méthylène.

Celui-ci est ensuite réduit par du borohydrure de sodium (1 g) dans le méthanol (200 cm^3) avec agitation pendant 4 heures. Après dilution, la solution est extraite de la manière habituelle et donne l'amidoalcool 48 (2,1 g) identique au dérivé 48 précédemment décrit.

Oxydation chromique du dérivé 32 → 40.

Après une oxydation suivant la technique décrite au début du

chapitre, du dérivé 32 (700 mg) le résidu obtenu (680 mg) est chromatographié sur alumine. L'élution par de l'éther donne le méthyl - oxazane 40 (220 mg) qui cristallise dans l'acétone.

F 209° $(\alpha)_D$ +10°

Analyse $C_{26}H_{39}O_2N$

	C	H	O	N
Calc %	78,54	9,89	8,05	3,52
trouvé	78,75	9,91	8,11	3,66

I.R. bande carbonyle à 1720 cm^{-1}

S.M. $M^{+\bullet}$ 397 M-43 M-73

R.M.N. 3s 0,80 0,85 1,11 méthyles tertiaires
une partie du système AB du cyclopropane 0,06 (J=5)
1s 2,10 $CO\underline{CH_3}$; 1s 2,16 $N\text{-}\underline{CH_3}$; AB 3,15
3,92 (J=11) $\underline{CH_2}$-OR ; AB 3,67 4,46 (J=8)
$-O\text{-}\underline{CH_2}\text{-}N^{=}$; m 5,54 protons oléfiniques.

Oxydation du dérivé 32 par le carbonate d'argent 32 → 40.

Préparation du carbonate d'argent sur célite (29).

Le nitrate d'argent (34 g) est dissous dans l'eau (200 cm^3) on ajoute de la célite (30 g) et on agite. Une solution aqueuse (300 cm^3) de carbonate de sodium (30 g) est ajoutée et l'agitation est maintenue 10 minutes. Le précipité jaune-vert formé est filtré et lavé jusqu'à la neutralité avec de l'eau et séché plusieurs heures à l'abri de la lumière, sous pression réduite.

Oxydation de l'amine tertiaire.

L'amine tertiaire (400 mg) est dissoute dans du benzène anhydre (200 cm^3) le réactif (4 g) est mis en suspension dans cette solution. On fait une distillation azéotropique d'une partie du benzène (100 cm^3), le reste de la solution est maintenue à reflux pendant 3 heures. Puis la solution refroidie est filtrée et évaporée. Après une chromatographie sur alumine, le méthyloxazane 40 (168 mg) précédemment décrit est isolé.

Réduction de l'aminocétone 28 → 41.

A une solution de l'aminocétone (450 mg) dans le méthanol (30 cm^3) on ajoute du brohydrure de sodium (200 mg) et on agite pendant 3 heures. La solution est ensuite diluée à l'eau et extraite de la manière habituelle. Le résidu cristallise dans le méthanol et donne le dérivé 41 (390 mg) (6).

F 175° $(\alpha)_D^{+}48°$.

Photodéméthylation du dérivé 41 → 42.

La diméthylamine 41 (160 mg) est irradiée suivant la technique précédemment décrite, et donne un résidu (166 mg) qui est chromatographié sur alumine à 6 % d'eau. L'élution au chlorure de méthylène

donne le dérivé 42 (75 mg) (6) qui cristallise dans l'acétone.

F 155° $(\alpha)_D$+45° $M^{+\bullet}$=373.

Photodéméthylation du dérivé 43 → 44.

La diméthylamine 43 est irradiée pendant 1h30. Le résidu (200 mg) est chromatographié sur alumine à 3 % d'eau et l'élution par de l'éther donne l'oxazolane 44 (120 mg) (25) qui cristallise dans l'acétone.

F 201°

Analyse $C_{25}H_{39}O_2N$

calc %	C	77,87	H	10,20	O	8,30	N 3,63
trouvé		77,61		10,18		8,26	3,34.

Hydrolyse acide de la N-isobutyrylcycloxobuxidine F8 → 13.

A une solution de N-3 isobutyrylcycloxobuxidine F (100 mg) dans le méthanol (8 cm^3) est ajoutée une solution d'acide sulfurique 2N (10 cm^3). Cette solution est portée à reflux pendant 2 heures. Puis le méthanol est chassé par distillation et la solution aqueuse est à nouveau chauffée au bain Marie bouillant pendant 1 heure. La solution refroidie est extraite de la manière habituelle et donne par cristallisation dans l'acétate d'éthyle la cycloxobuxidine F 13 (4) (85 mg).

F 242° $(\alpha)_D$+127°.

Estérification du cétol 36 par le méthane sulfochlorure 36 → 45 suivie d'une réduction par $LiAlH_4$ 45 → 46 + 47.

A une solution du dérivé 36 (600 mg) dans le méthanol (50 cm^3) est ajouté de l'acide paratoluène sulfonique (240 mg). Cette solution est ensuite évaporée sous pression réduite et donne le sel de l'amine.

Du méthane sulfochlorure (1 cm^3) est ajouté à ce sel repris par de la pyridine (8 cm^3). Cette solution est laissée à la température ambiante pendant 16 heures puis extraite de la manière habituelle.

Une filtration sur florisil 60/100 mesh fournit le dimésylate 45 (413 mg) qui ne cristallise pas. A une solution de dimésylate 45 dans le dioxanne (20 cm^3) est ajouté l'aluminohydrure de lithium (500 mg). La solution est portée à reflux sous azote pendant 4 heures. Après refroidissement, l'excès de réactif est détruit par addition d'une solution saturée de sulfate de sodium (5 cm^3). La suspension est filtrée et le filtrat est traité de la manière habituelle.

Le résidu (393 mg) est chromatographié sur alumine. L'élution par du benzène donne le dérivé 47 (143 mg) et l'élution par du chlorure de méthylène donne le dérivé 46 (152 mg).

Le dérivé 46 est identique au dérivé 41 précédemment décrit.

Le dérivé 47 cristallisé dans le méthanol.

F 163° $(\alpha)_D$ +36°

Analyse $C_{26}H_{45}NO$ M = 387,63

	C	H	O	N
Calc %	80,56	11,70	4,13	3,61
trouvé	80,65	11,56	4,16	3,59

S.M. $M^{\circ+}$ 387 m/e 72

R.M.N. A.B. 0,33 0,55 (J=5) Cyclopropane ; d 0,81 (J=6) méthyle 21 ; 4 s 0,88 0,95 0,97 0,97 méthyles tertiaires ; 1 s 2,18 N $(\underline{CH_3})_2$; m 3,46 (largeur à mi-hauteur 7 Hz) $\underline{CH}$ OH.

Désamination selon Ruschig de l'aminoalcool 42 → 11.

Le résidu (2,5 g) obtenu par désamination selon Ruschig de l'amine secondaire 42 est chromatographié sur silice. L'élution par du benzène donne la cétone alcool 11 (1,2 g) (6) qui cristallise dans l'acétone.

F 216° $(\alpha)_D$ +107°

Analyse $C_{24}H_{38}O_2$

Calc %	C	80,39	H	10,68	O 8,92
trouvé		80,34		10,73	8,91

Hydrogènolyse de l'amidoalcool 48→42.

Le formamide 48 (500 mg) est dissous dans de l'éthylamine (25 cm^3) anhydre. On ajoute peu à peu du lithium (200 mg) en agitant. Après apparition d'une coloration bleue, l'agitation est poursuivie pendant 30 minutes. L'excès de lithium est détruit par addition de méthanol. La solution est extraite de la manière habituelle. Le résidu (490 mg) est chromatographié sur alumine. L'élution par de l'éther donne l'amine secondaire 42 (258 mg) identique au dérivé 42 obtenu par photodéméthylation de l'amine tertiaire 41.

CHAPITRE II

Ozonolyse de l'acetyl 3 β cycloartenol → 49.

Une solution d'acétylcycloartenol (2 g) dans le chlorure de méthylène (160 cm^3) est refroidie à -60° par un mélange d'acétone et de carboglace. On y fait barboter pendant 20 minutes de l'ozone (240 cm^3/minute). La solution est ramenée à la température ambiante. Du zinc en poudre (8 g) et de l'acide acétique (20 cm^3) sont ajoutés. On agite pendant 3 heures puis on filtre et on évapore à froid le chlorure de méthylène. A la solution acide résiduelle sont ajoutés de l'acide acétique (20 cm^3) et de l'anhydride chromique (800 mg), la solution est agitée pendant 16 heures et extraite de la manière habituelle. Le résidu cristallisé dans le méthanol fournit l'acide 49 (1,27 g) (38).

F 219° $(\alpha)_D$ +41°

Analyse $C_{29}H_{46}O_4$

Calc % C 75,94 H 10,11 O 13,95
trouvé 75,96 10,21 14,07

I.R. 1740 cm^{-1} 1700 cm^{-1} 1270 cm^{-1} 1250 cm^{-1}

S.M. $M^{+\bullet}$ 458

R.M.N. A.B. 0,33 0,60 (J=5) cyclopropane ; 4 s 0,93 0,93 0,92 0,92 méthylestertiaires ; d 0,93 (J=6) CH_3 21 ; s 2,10 $COCH_3$; m 2,33 CH_2-COOH ; m 4,60 CHOH ; m 5,43 COOH.

Préparation de l'amide 50 : 49 → 50.

A une solution d'acide 49 (3 g) dans l'éther (20 cm^3) du chlorure de thionyle (20 cm^3) est ajouté. Après 3 heures, la solution est évaporée sous pression réduite. Le chlorure d'acide est repris par de l'éther (20 cm^3) et de l'ammoniaque (20 cm^3) est ajouté sur cette solution agitée et refroidie par un bain de glace pendant 10 minutes. Puis la solution est extraite de la manière habituelle. Le résidu est chromatographié sur alumine Merck et l'élution par de l'éther donne l'amide 50 (1,5 g) qui cristallise dans le méthanol (38).

F 272° $(\alpha)_D$ +65°

Analyse $C_{29}H_{47}O_3N$

	C	H	O	N
Calc %	76,10	10,35	10,49	3,06
trouvé	76,71	10,24	10,49	1,16

I.R. 1730 cm^{-1} 1260 cm^{-1} acétyl 1690 1660 cm^{-1} amide

S.M. $M^{+\bullet}$ 457

R.M.N. A.B. 0,33 0,58 (J=5) cyclopropane.
4s 0,90 0,90 0,90 0,90 méthyles tertiaires.
d 0,93 (J=6) $\underline{CH_3}$ 21, s 2,03 $COCH_3$; m 2,23 $\underline{CH_2}CONH_2$; 4,53 $\underline{CH}OAC$; m 5,53 $-\underline{NH_2}$.

Fonctionalisation du carbone 20 50 → 51a + 51b.

A une solution d'amide 50 (1 g) dans le benzène anhydre (30 cm^3) dans un tube en quartz, est ajouté de l'iode (2 g) et du tétraacétate de plomb (3,4 g). Cette solution est irradiée par une lampe PHILIPS

SP500 à fenêtres de quartz, sous barbotage d'azote, pendant une heure. La solution est ensuite filtrée et lavée par une solution aqueuse de thiosulfate de sodium à 10 %. Puis l'extraction est poursuivie de la manière habituelle.

Le résidu (1 g) sec est ensuite chromatographié sur silice.

L'élution par du benzène donne le dérivé 51a (240 mg).

L'élution par du chlorure de méthylène donne le dérivé 51b (255 mg).

Le dérivé 51a cristallise dans le méthanol.

F 205° $(\alpha)_D$ +74,4°

Analyse $C_{29}H_{44}O_4$

	C	H	O
Calc %	76,27	9,71	14,02
trouvé	76,26	9,63	14,06

I.R. 1780 cm^{-1} lactone 1720 cm^{-1} acétyl 1250 cm^{-1}

S.M. $M^{+\bullet}$ 456

R.M.N. A.B. 0,33 0,60 (J=5) cyclopropane
4s 0,86 0,90 0,93 1,13 méthyles tertiaires ;
s 1,43 méthyle en 21 ; s 2,02 $CO\underline{CH_3}$; m 2,50 $\underline{CH_2}COO$;
m 4,63 $\underline{CH}OCOCH_3$.

Le dérivé 51b cristallise dans le méthanol.

F 211° $(\alpha)_D$ +51,1°

Analyse $C_{29}H_{44}O_4$

	C	H	O
Calc %	76,27	9,71	14,02
trouvé	76,28	9,65	14,05

I.R. 1780 1720 1250 cm^{-1}

S.M. $M^{+\bullet}$ 456

R.M.N. ACB. 0,33 0,60 (J=5) ; s 0,86 0,90 0,93 1,06 ;
s 1,43 méthyle 21 ; s 2,02 ; m 2,50 $\underline{CH_2}COO$; m 4,63
$\underline{CH}OCOCH_3$.

Réduction de la lactone 51a suivie d'une acétylation → 52a.

A une solution de lactone 51a (1 g) dans le THF (20 cm^3) est ajouté du borohydrure de lithium (250 mg). La solution est portée à reflux pendant 4 heures, puis après refroidissement, du méthanol est ajouté (5 cm^3). On évapore les solvants organiques sous pression réduite et on extrait de la manière habituelle.

Le résidu (920 mg) est repris par de la pyridine (5 cm^3) de l'anhydride acétique (1 cm^3) est ajouté. La solution est laissée au repos 16 h à la température ambiante, et elle est extraite de la manière habituelle.

Le diacétyl monoalcool 52a cristallise dans l'acétate d'éthyle.

F 129° $(\alpha)_D$ +36,1°

Analyse $C_{31}H_{50}O_5$

	C	H	O
Calc %	74,06	10,03	15,91
trouvé	74,05	10,12	15,65

I.R. 1720 1730 cm^{-1} 1270 1250 cm^{-1}

R.M.N. A.B. 0,35 0,60 (J=5) ; 3s 0,85 0,90 0,95 ; s 1,15 méthyle 18 ; s 1,26 méthyle 21 ; 2s 2,06 $COCH_3$; m 4,06 $\underline{CH_2}OAC$; m 4,63 $\underline{CH}OAC$.

S.M. $M^{+\bullet}$ 502.

Réduction de la lactone 51b suivie d'une acétylation → 52b.

Même technique que pour la lactone 51a.

Le diacetyl alcool 52b cristallise dans l'hexane.

F 112° $(\alpha)_D$ +39,5°

Analyse $C_{31}H_{50}O_5$

	C	H	O
Calc %	74,06	10,03	15,91
trouvé	74,03	10,22	15,75

R.M.N. A.B. 0,33 0,60 (J=5) ; 3s 0,86 0,90 0,98

1s 1,14 méthyle 18 ; 1s 1,18 méthyle 21. 2s 2,08 1 $CO\underline{CH_3}$;
1m 4,10 $\underline{CH_2}OAC$; 1m 4,60 $\underline{CH}OAC$.

CHAPITRE III

Technique générale pour la réaction des hypoiodites conduisant à la formation d'une lactone (47).

A une solution de l'alcool (800 mg) dans le cyclohexane (60 cm^3) sont ajoutés de l'iode (800 mg) et du tétraacétate de plomb (3,3 g). Cette solution est éclairée et chauffée à reflux par une "Sun lamp" pendant 2 heures. Puis on filtre et on lave par une solution à 10 % de thiosulfate de sodium dans l'eau. Enfin on introduit de la pyridine (0,5 cm^3) et l'extraction est poursuivie de la manière habituelle.

Le résidu sec est repris par de l'acétone (50 cm^3) on ajoute du réactif de Jones (1 cm^3) et on agite à la température ambiante pendant une heure puis on ajoute du méthanol (5 cm^3) et on extrait de la manière habituelle. Le résidu (735 mg) est purifié par chromatographie.

Technique générale pour la réaction de Barton suivie d'une oxydation afin d'obtenir une lactone.

On fait barboter pendant 5 minutes du chlorure de nitrosyle dans une solution à 0° d'alcool (400 mg) dans la pyridine (10 cm^3). La solution est maintenue à 0° pendant 1 heure puis extraite de la manière habituelle. Le nitrite est repris par du benzène (15 cm^3) dans un tube en quartz et irradié pendant 1 heure par une lampe PHILIPS SP500. Puis le solvant est évaporé.

Le résidu est repris par de l'acétone (20 cm^3) et on ajoute du réactif de Jones (1 cm^3). Après une heure d'agitation, on introduit du méthanol (2 cm^3) et un extrait de la manière habituelle. La lactone obtenue est chromatographiée sur silice.

Préparation du (20S) éthyl 20-pregnanol 20 57.

Préparation du réactif.

A une suspension de tournures de magnésium (500 mg) dans l'éther anhydre (10 cm^3) on ajoute goutte à goutte une solution de bromure d'éthyle (3 cm^3) dans l'éther anhydre (10 cm^3). L'agitation est maintenue 1 heure et le réactif est maintenu sous azote.

Réaction sur la pregnanone 20.

La pregnanone 20 (100 mg) dissoute dans l'éther anhydre (10 cm^3) est ajoutée au réactif maintenu sous azote. Après 3 heures d'agitation on introduit une solution saturée de chlorure d'ammonium (5 cm^3) on filtre et on extrait de la manière habituelle.

L'alcool tertiaire obtenu (80 mg) cristallise dans le méthanol.

F 94° $(\alpha)_D$ +2,8°

Analyse $C_{23}H_{40}O$

	C	H	O
Calc %	83,06	11,97	4,81
trouvé	83,14	12,13	5,33

S.M. $M^{+\circ}$ 332.

Réaction des hypoiodites sur le dérivé 57 → 59.

L'alcool 57 (80 mg) est traité suivant la technique précédemment décrite et donne un résidu (78 mg) qui est chromatographié sur silice. L'élution par de l'hexane donne la lactone 59 (14 mg) et l'élution par du benzène donne un mélange de prégnanone 20 58 et de lactone 59 (50 mg).

La lactone 59 cristallise dans l'acétone.

F 148°

I.R. 1760 cm^{-1}

S.M. $M^{+\circ}$ 344

R.M.N. s 0,86 méthyle 19 ; s 1,40 méthyle 21.

Préparation du méthyl 20 pregnanol 20 58 → 60.

A une suspension de tournures de magnesium (500 mg) dans l'éther anhydre (10 cm^3) on ajoute goutte à goutte une solution d'iodure de méthyle (3 cm^3) dans l'éther anhydre. L'agitation est maintenue 1 heure sous azote.

Réaction sur la prégnanone 20.

La pregnanone 20 (100 mg) en solution dans l'éther anhydre (10 cm^3) est ajoutée au réactif maintenu sous azote. Après 3 heures d'agitation on introduit une solution saturée de chlorure d'ammonium

($5\ cm^3$) on filtre et on extrait de la manière habituelle. L'alcool tertiaire obtenu (80 mg) cristallise dans le méthanol.

F 122° $(\alpha)_D$ +36°

Analyse $C_{22}H_{38}O$

	C	H	O
Calc %	82,95	12,03	5,02
trouvé	83,28	12,20	5,00

R.M.N. 2s 0,76 0,80 ; 2s 1,12 1,27 méthyles tertiaires

S.M. $M^{+\bullet}$ 318.

Action du brome en présence d'oxyde d'argent sur le méthyl 20 pregnanol 20.

Préparation de l'oxyde d'argent.

A une solution de nitrate d'argent (2 g) dans l'eau ($20\ cm^3$) on ajoute de la soude aqueuse à 10 % jusqu'à ce qu'il ne se forme plus de précipité. On filtre le précipité formé et on le lave jusqu'à PH neutre à l'eau, puis au méthanol. L'oxyde d'argent ainsi obtenu est séché 24 heures sous vide.

Réaction.

L'alcool tertiaire 60 (100 mg) est dissout dans du cyclohexane. On introduit dans cette solution fortement agitée de l'oxyde d'argent (300 mg) et du brome ($0,3\ cm^3$). Le récipient est mis à l'abri de la lumière et l'agitation est maintenue 1 heure. Puis on ajoute une

goutte d'ammoniaque, on filtre et on extrait de la manière habituelle. Le résidu est chromatographié sur silice. L'élution par de l'hexane donne la lactone 61 (25 mg) l'élution par du benzène donne l'éther 62 (25 mg).

La lactone 61 cristallise dans le méthanol.

F 151° $(\alpha)_D$ +14,4°

Analyse $C_{22}H_{34}O_2$

	C	H	O
Calc %	79,95	10,37	9,68
trouvé	80,07	10,40	9,50

I.R. 1760 cm^{-1}

S.M. $M^{+\bullet}$ 330

R.M.N. 1s 0,86 ; 2s 1,35 1,40 méthyles tertiaires.

Ether 62 cristallise dans le méthanol.

F 141°

S.M. $M^{+\bullet}$ 304

R.M.N. 1s 0,73 ; 2s 1,23 ; 1s 3,53 $\underline{CH_2}$ 0°.

Réduction au borohydrure de sodium de l'acetylcetone 63 → 64.

A une solution d'acetylcétone 63 (100 mg) dans le méthanol (10 cm^3) est ajouté du borohydrure de sodium (50 mg). La solution est agitée 1 heure à la température ambiante puis diluée à l'eau et extraite de la manière habituelle.

Le résidu cristallise dans l'acétone.

F 219° $(\alpha)_D$+37°

Analyse $C_{26}H_{42}O_3$

	C	H	O
Calc %	77,56	10,52	11,92
trouvé	77,83	10,44	11,71

I.R. 1740 1250 acétyl

S.M. $M^{+\bullet}$ 402

R.M.N. A.B. 0,33 0,93 (J=5) ; 4s 0,86 0,90 0,90 0,93 ; d 1,13 (J=6) méthyle 21 secondaire ; 1s 2,00 $OCOCH_3$; m 3,40 CHOH ; m 4,46 $CHOCOCH_3$.

Réduction par de l'aluminohydrure de lithium de l'acétylcetone 63 → diol 3,20.

A une solution d'acétylcetone 63 (100 mg) dans l'éther anhydre est ajouté de l'aluminohydrure de lithium (100 mg). La solution est agitée 3 heures à la température ambiante. Puis on introduit une solution saturée de sulfate de sodium (3 cm^3) on filtre et on extrait de la manière habituelle.

Le résidu est cristallisé dans l'hexane.

F 89° $(\alpha)_D$+25°

Analyse $C_{24}H_{38}O_2$

	C	H	O
Calc %	80,39	10,68	8,92
trouvé	79,98	10,55	8,77

S.M. $M^{+\bullet}$ 358

R.M.N. A.B. 0,33 0,60 (J=5) ; 4s 0,80 0,93 0,96 0,96 1d 1,16 (J=6) méthyle 21 ; 1m 3,30 CHOH ; 1m 3,71 CHOH.

Réaction des hypoidoites sur le diacetyl alcool 52 → 63 + 65.

Le résidu (240 mg) de la réaction des hypoiodites effectuée sur le diacetyl alcool 52 (230 mg) est chromatographié sur silice. L'élution par de l'hexane donne le dérivé 65 (54 mg), l'élution par du benzène donne le dérivé 63 (20 mg).

Le dérivé 65 cristallise dans l'hexane.

F 172° $(\alpha)_D$+38°

I.R. 1750 1250 cm^{-1}

R.M.N. A.B. 0,33 0,63 (J=5) ; 4s 0,83 0,85 0,85 0,85 ; m 1,53 =-CH_3 ; 2s 2,00 $COCH_3$; 1m 4,01 CH_2OCOCH_3 1m 4,46 $CHOCOCH_3$.

S.M. $M^{+\bullet}$ 484.

Le dérivé 63 cristallise dans l'acétone.

F 157° $(\alpha)_D$+113°

Analyse $C_{26}H_{40}O_3$

	C	H	O
Calc %	77,95	10,07	11,98
trouvé	78,12	9,99	12,05

I.R. 1740 1710 1250 cm^{-1}

S.M. $M^{+\bullet}$ 400

R.M.N. A.B. 0,33 0,60 (J=5) ; 4s 0,83 0,86 0,86 0,93 ; 1s 2,00 $OCOCH_3$; 1s 2,06 $COCH_3$; 1m 2,83 CH-CO-R 1m 4,50 $CHOCOCH_3$.

Réaction de Barton suivie d'une oxydation sur l'alcool secondaire 64 → 67.

L'acétyl alcool 64 est traité suivant la technique décrite précédemment. Le résidu (200 mg) est chromatographié sur silice et donne par élution par du benzène la lactone 67 (70 mg) puis la cétone 63 (70 mg).

La lactone 67 cristallise dans le méthanol.

F 210°

I.R. 1745 cm^{-1} acétyl et lactone (la bande d'absorption de la lactone est déplacée par un effet de transfert de charge avec le cyclopropane) 1250 cm^{-1}.

S.M. $M^{+\circ}$ 414.

R.M.N. partie A de AB à 0,13 (J=6) ; 3 s 0,61 0,63 0,65 ;
d 1,36 (J=6) méthyle en 21 ; 1 s 2,06 $CO\underline{CH_3}$;
2 m 4,3 $\underline{CH}OCOCH_3$ et $CH_3-\underline{CH}-OCO-R$.

Réaction de Barton suivie d'une oxydation sur l'alcool 52a → 68a.

Le diacétyl alcool 52a est traité suivant la technique précédemment décrite. Le résidu (290 mg) est chromatographié sur silice. L'élution par du benzène donne l'acétyl cétone 63 (27 mg), l'élution par du chlorure de méthylène donne la lactone 68a (71 mg) puis l'alcool 52a (65 mg).

La lactone 68a cristallise dans l'acétone.

F 204° $(\alpha)_D$+5°

Analyse $C_{31}H_{46}O_6$

	C	H	O
calc %	72,34	9,01	18,65
trouvé	72,34	8,80	18,64

I.R. 1740 cm^{-1} 1730 cm^{-1} 1260 cm^{-1} 1240 cm^{-1}

S.M. $M^{+\circ}$ 514

R.M.N. partie A de AB 0,16 (J=5) ; 3 s 0,83 0,88 0,96 méthyles tertiaires ; 1 s 1,40 méthyle 21 ; 2 s 2,08 $OCOCH_3$; 1 m 4,10 $\underline{CH_2}OCOCH_3$; 1 m 4,65 $\underline{CH}OCOCH_3$.

Réaction de Barton suivie d'une oxydation sur l'alcool 52b →68b.

Le diacétyl alcool 52b est traité suivant la technique précédemment décrite. Le résidu (320 mg) est chromatographié sur silice. L'élution par du benzène donne l'acétylcétone 63 (20 mg). L'élution par du chlorure de méthylène donne la lactone 68b (90 mg) puis l'alcool 52b (80 mg).

La lactone 68b cristallise dans le méthanol.

F 165° $(\alpha)_D$+9°

Analyse $C_{31}H_{46}O_6$

	C	H	O
calc %	72,34	9,01	18,65
trouvé	72,36	8,88	18,62

I.R. 1740 1730 1260 1240 cm^{-1}

S.M. $M^{+\circ}$ 514

R.M.N. AB une partie 0,16 (J=5) ; 3 s 0,83 0,88 0,96 méthyles tertiaires ; 1 s 1,36 méthyle 21 ; 2 s 2,03 $OCOCH_3$; 1 m 4,03 $\underline{CH_2}OCOCH_3$; 1 m 4,53 $\underline{CH}OCOCH_3$.

CHAPITRE IV

Préparation de la (5α) pregnanone 20 77.

a) A partir de la pregnenolone 72.

A une solution de pregnenolone (20 g) dans la pyridine (100 cm^3) on ajoute de l'anhydride acétique (12 cm^3). Cette solution est laissée une nuit à la température ambiante. Puis l'extraction est effectuée de la manière habituelle.

Le résidu (22 g) d'acetyl 3 pregnenolone est repris par de l'acide acétique (100 cm^3), on ajoute du charbon palladié à 10 % (2 g) et la solution est maintenue sous une légère surpression d'hydrogène, avec agitation,pendant 16 h. Après filtration, la solution est extraite de la manière habituelle. L'acétyl 3β (5α) - pregnanone 20 ainsi obtenu est saponifié par traitement à reflux, par une solution de potasse méthanolique 4 N.

Le pregnan-5α-ol13 β one 20 (18 g) ainsi obtenu est dissout dans de la pyridine (100 cm^3) et du méthane sulfochlorure est ajouté (10 cm^3). Cette solution est laissée à la température ambiante pendant 16 heures puis extraite de la manière habituelle. Le résidu est filtré sur florisil et fournit l'ester methane sulfonique 73 (19 g). A une solution d'estermethanesulfonique (19 g) dans l'éther anhydre (500 cm^3) on ajoute de l'aluminohydrure de lithium (5 g). Cette solution est agitée pendant 16 heures puis on introduit une solution saturée de sulfate de sodium (10 cm^3) et on extrait de la manière habituelle. On obtient ainsi un mélange de (5α) prégnanol 20R et 20S qui est oxydé par du réactif de Jones dans l'acétone. La (5α) - pregnanone 20 (16,5 g) F 136° est obtenue avec un rendement global de 82 %.

b) A partir de la fontumine.

La fontumine (10 g) est mise en solution dans un mélange d'acide acétique (350 cm^3) et d'eau (350 cm^3). On ajoute une solution de nitrite de sodium (20 g) dans un mélange 50/50 d'acide acétique et d'eau (120 cm^3) par petites quantités. On agite cette solution pendant 16 heures à la température ambiante. Puis la solution est précipitée dans 2 l d'eau et le précipité est lavé à l'eau. On obtient ainsi un mélange de prègnène-2-one 20 et de prègnène 3-one 20 (5 g) qui est hydrogéné dans l'acide acétique (200 cm^3) en présence de charbon palladié à 10 %. Après filtration et extraction de la manière habituelle on obtient de la (5α) pregnanone 20 (4,6 g) avec un rendement global de 46 %.

Préparation du methylcarboxylate 13β nor 18 (5α) pregnanone 20 81.

A une solution de (5α) pregnanone 20 (6,6 g) dans le méthanol (200 cm^3) on ajoute du borohydrure de sodium (3 g) et on agite pendant 3 heures. La solution est ensuite extraite de la manière habituelle. Après une cristallisation dans le méthanol on obtient le (5α) pregnanol (20R) (5,8 g).

Préparation de l'hydroxy-(20R) oique-18 lactone 18 → 20 pregnane 5α(73) 78.

La réaction des hypoiodites est effectuée suivant la technique précédemment décrite (Chapitre III) sur le (5α) pregnanol (20R) (5 g).

Le résidu est chromatographié sur silice, l'élution par du benzène donne la lactone 78 (2,8 g) qui cristallise dans l'acétone :

F 166° $(\alpha)_D$+5° (20)

I.R. 1750 cm^{-1}

R.M.N. s 0,86 méthyle 19 ; d 1,36 (J=6,5) méthyle 21
quadruplet 4,33 (J H_{20}-H_{21} = 6,5 ; J H_{20}-H_{17} = 2) H en 20.

Préparation de l'hydroxy (20R) oïque-18 pregnane 5α 79 et son ester méthylique 80.

La lactone (2,8 g) est dissoute dans un mélange d'éthanol (50 cm^3) d'eau (5 cm^3) et de potasse (2,5 g) et cette solution est chauffée à reflux pendant 6 heures. On ajoute sur la solution refroidie une solution d'acide acétique à 20 % dans l'eau jusqu'à PH_6. L'acide alcool 79 est ensuite extrait par du chlorure de méthylène. Le résidu est ensuite séché sous pression réduite dans un exsicateur contenant de la potasse en pastille. Le résidu sec est repris par de l'éther anhydre et traité par une solution éthérée de diazomethane (correspondant à 1,1 g de nitrosomethylurée). Puis le solvant est évaporé sous pression réduite. L'estermethylique alcool (2 g) cristallise dans le méthanol.

F 179° $(\alpha)_D$=+9,5° (20).

Préparation du méthylcarboxylate 13 (β nor 18 (5α) pregnanone 20 81.

A une solution d'esterméthylique alcool 80 (2 g) dans l'acétone on ajoute du réactif de Jones (2 cm^3). Après 30 minutes d'agitation la solution est extraite de la manière habituelle. L'ester méthylique cétone (1,8 g) obtenu cristallise dans le méthanol.

F 112° $(\alpha)_D$+55° (73).

Préparation du méthyl 20 pregnanol 20 77 → 90.

A une suspension de tournures de magnésium (500 mg) dans l'éther anhydre (10 cm^3) on ajoute goutte à goutte une solution d'iodure de méthyle (ou d'iodure de deutériométhyle) (1 cm^3) dans l'éther anhydre (10 cm^3). L'agitation est poursuivie une heure sous azote.

Réaction sur la (5α) pregnanone 20.

La (5α) pregnanone 20 77 (100 mg) en solution dans de l'éther anhydre (10 cm^3) est ajoutée au réactif de Grignard maintenu sous azote. Après 3 heures d'agitation on introduit une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (5 cm^3). On filtre et on extrait à l'éther de la manière habituelle. L'alcool tertiaire obtenu (80 mg) cristallise dans le méthanol.

F 122° $(\alpha)_D$+36°

Analyse $C_{22}H_{38}O$

Calc % C 82,95 H 12,03 O 5,02

trouvé 83,28 12,20 5,00

R.M.N. 2s 0,76 0,80 ; 2s 1,12 1,27 méthyles 21 et 22

S.M. $M^{+\bullet}$ 318.

Préparation du deuteriomethyl 20-pregnanol 20 77 → 92.

Même technique que pour le méthyl 20-pregnanol 20.

F 122° $(\alpha)_D$+36°

S.M. $M^{+\bullet}$ 321

R.M.N. 2s 0,76 0,80 méthyles 19 et 18 ; 1s 1,26 méthyle 21.

Préparation de l'hydroxy 20 oique-18 lactone 18 → 20 méthyl 20 pregnane 5α 90 → 91.

La réaction des hypoiodites est effectuée suivant la technique précédemment décrite (chapitre III) sur le(5α) méthyl 20 pregnanol 20 (100 mg). Le résidu est chromatographié sur silice, l'élution par du benzène donne la lactone 91 (60 mg) qui cristallise dans le méthanol.

F 151° $(\alpha)_D$+14,5°

Analyse $C_{22}H_{34}O_2$

Calc % C 79,95 H 10,37 O 9,68
trouvé 80,07 10,40 9,50

I.R. 1760 1745 cm^{-1} lactone

S.M. $M^{+\bullet}$ 330

R.M.N. s 0,86 méthyle 19 ; 2s 1,35 et 1,40 méthyles 21 et 22.

Préparation de l'hydroxy 20 oïque-18 lactone 18→20 deutériométhyl 20 prégnane 5α 92→93.

Même technique que pour le dérivé 91.

F 151° $(\alpha)_D$ +14,5°

S.M. $M^{+\bullet}$ 333

R.M.N. s 0,86 méthyle 19 ; 1s 1,40 méthyle 21.

Action de l'iodure de deuteriomethylmagnesium sur la méthyl carboxylate 13β nor 18 (5α) pregnanone 20 81→93 + 94.

1°) Dans l'éther.

A une suspension de tournure de magnesium (500 mg) dans l'éther anhydre (50 cm^3) on ajoute goutte à goutte une solution d'iodure de deuteriométhyle (1 cm^3) dans l'éther anhydre (50 cm^3) L'agitation est poursuivie une heure sous azote. La solution d'iodure de deuteriomethyl magnesium formée est dosée.

Le dérivé 81 (100 mg) en solution dans de l'éther anhydre (10 cm^3) est ajoutée à la solution d'iodure de deuteriomethyl magnesium 0,02 M. Après 3 heures d'agitation sous azote, on introduit une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (5 cm^3). On filtre et on extrait de la manière habituelle. Le résidu (80 mg) cristallise dans le méthanol. Mélange de 93 et de 94.

F 150°

R.M.N. s 0,86 méthyle 19 ; s 1,35 ½ CH_3 s 1,40 ½ CH_3

S.M. $M^{+\bullet}$ 333.

2°) Dans le THF.

L'iodure de deuteriomethyle magnesium est préparé de la même façon que précédemment mais l'éther est remplacé par du THF.

Le dérivé 81 (100 mg) en solution dans du THF (10 cm^3) est ajouté à la solution d'iodure de deuteriomethyl magnesium 0,02 M dans la THF. Après 3 heures d'agitation sous azote, on introduit une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (5 cm^3). On filtre et on extrait de la manière habituelle. Le résidu (90 mg) cristallise dans le méthanol et donne le dérivé 93.

F 151° $(\alpha)_D$ +14,5°

S.M. $M^{+\circ}$ 333

R.M.N. s 0,86 méthyle 19 ; s 1,40 méthyle 21.

3°) Dans le benzène.

L'iodure de deuteriométhyle magnésium est préparé dans l'éther. On introduit du benzène (50 cm^3) sur la solution éthérée de réactif de Grignard et on chasse l'éther par distillation sous un courant d'azote.

Puis la réaction sur le dérivé 81 (90 mg) en solution dans le benzène (10 cm^3) est menée de la façon habituelle.

Le résidu cristallise dans le méthanol.

F 151°

S.M. $M^{+\bullet}$ 333

R.M.N. s 0,86 méthyle 19 ; s 1,36 ; signal faible à 1,40.

Préparation de l'hydroxy (20S) cholestane 95.

A une suspension de tournure de magnesium (500 mg) dans l'éther anhydre (20 cm^3) on ajoute goutte à goutte une solution de bromure d'isohexyl (2 cm^3) dans l'éther anhydre (10 cm^3). L'agitation est poursuivie une heure sous azote.

La (5α) pregnanone 77 (100 mg) en solution dans de l'éther anhydre (10 cm^3) est ajoutée à la solution de réactif de Grignard. Après 3 heures d'agitation sous azote, on introduit une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (5 cm^3). On filtre et on extrait de la manière habituelle. Le résidu (100 mg) est chromatographié sur silice. L'élution au benzène fournit l'hydroxy (20S) cholestane (75 mg) 95 qui cristallise dans le méthanol.

F 76° $(\alpha)_D$ -14°

Analyse $C_{27}H_{48}O$

	C	H	O
Calc %	83,43	12,45	4,12
trouvé	83,29	12,15	4,17

S.M. $M^{+\bullet}$ 388 M-18 370

R.M.N. 2s 0,80 0,86 ; d 0,88 (J=6) méthyles secondaires 26 et 27 ;
1s 1,26 méthyle 21.

Préparation de l'hydroxy (20S) oïque 18 lactone 18→20 cholestane 96.

La réaction des hypoïodites effectuée sur l'hydroxy (20S) cholestane (70 mg) suivant la technique habituelle fournit un résidu (75 mg) qui est chromatographié sur silice. L'élution par du benzène donne la lactone 96 (30 mg) qui cristallise dans le méthanol.

F 169° $(\alpha)_D$ +6°

Analyse $C_{27}H_{44}O_2$

	C	H	O
Calc %	80,94	11,07	7,99
trouvé	80,86	11,05	7,76

I.R. 1750 cm^{-1} lactone

R.M.N. 1s 0,85 méthyle 19 ; d 0,88 (J=6) méthyles 26 et 27 ;
1s 1,40 méthyle 21.

Action du bromure d'isohexylmagnesium sur la méthyl carboxylate 13β nor 18 (5α) pregnanone 20 81→96 + 97.

1°) Dans l'éther.

Le bromure d'isohexylmagnesium est préparé comme précédemment et dosé.

Le dérivé 81 (100 mg) en solution dans de l'éther anhydre (20 cm^3) est ajouté à la solution de réactif de Grignard 0,02 N. Après 3 heures d'agitation sous azote, on introduit une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (9 cm^3). On filtre et on extrait de la manière habituelle. Le résidu (100 mg) est chromatographié sur silice. L'élution par du benzène fournit la lactone 96 (40 mg) ensuite la lactone 97 (40 mg).

La lactone 96 cristallise dans le méthanol.

F 169° $(\alpha)_D$+6°

Analyse $C_{27}H_{44}O_2$

Calc % C 80,94 H 11,07 O 7,99
trouvé 80,86 11,05 7,76

I.R. 1750 cm^{-1} lactone

S.M. $M^{+\bullet}$ 400

R.M.N. s 0,85 méthyle 19 ; d 0,88 (J=6) méthyles 26 et 27 ;
s 1,40 méthyle 21.

La lactone 97 cristallise dans l'acétone.

F 99° $(\alpha)_D$+13°

I.R. 1760 cm^{-1}

S.M. $M^{+\bullet}$ 400

R.M.N. s 0,85 méthyle 19 ; d 0,88 (J=6) méthyles 26 et 27 ;
s 1,35 méthyle 21.

2°) Dans le benzène.

Le bromure d'isohexyl magnesium est préparé dans l'éther. On introduit du benzène anhydre (50 cm^3) sur la solution éthérée de réactif de Grignard et on chasse l'éther par distillation sous un courant d'azote.

Puis la réaction sur le dérivé 81 (100 mg) en solution dans le benzène (10 cm^3) est menée da la façon habituelle. Le résidu est chromatographié sur silice. L'élution par du benzène donne le dérivé 96 (22 mg) puis le dérivé 97 (71 mg) précédemment décrits.

CHAPITRE V

Saponification douce de la diacetyl lactone 68a → 102.

A une solution de la lactone 68a (350 mg) dans le méthanol (40 cm^3) on ajoute du carbonate de sodium (200 mg) en solution dans l'eau (10 cm^3). On agite à la température ambiante pendant 2 heures. On dilue à l'eau, et on extrait de la manière habituelle.

Le résidu 102 (320 mg) cristallise dans le méthanol.

F 173° $(\alpha)_D$ +13°

I.R. 1740 1750 1250 cm^{-1}

S.M. $M^{+\circ}$ 472

R.M.N: partie A de AB 1,13 (J=5) ; 3s 0,83 0,86 0,96 ; 1s 1,40 méthyle 21 ; 1s 2,06 $COCH_3$; m 3,6 CH_2OH ; m 4,5 $CHOCOCH_3$.

Saponification douce de la diacetylactone 68b → 103.

Même technique que pour le dérivé 68a.

Le résidu cristallise dans l'acétone.

F 114° $(\alpha)_D$ +22°

Analyse $C_{29}H_{44}O_5$

Calc % C 73,69 H 9,38 O 16,93

trouvé 73,59 9,38 16,79

I.R. 3400 cm^{-1} 1750 1740 1250 cm^{-1}

S.M. $M^{+\circ}$ 472

R.M.N. partie A de AB 0,13 (J=5) ; 3s 0,83 0,86 0,96 ; 1s 1,35 méthyle 21 ; 1s 2,06 $COCH_3$; m 3,6 CH_2OH ; m 4,5 $CHOCOCH_3$.

Préparation du mélange d'oléfine 106 et de diène 105.

Dans une solution de lactone 68b (80 mg) dans le chloroforme sans éthanol (20 cm^3) on fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux pendant une heure. Puis on lave avec une solution aqueuse de carbonate de sodium et on extrait de la manière habituelle.

Le résidu (80 mg) est repris par de l'acide acétique (10 cm^3) et on ajoute de l'anhydride sélénieux (60 mg) on porte à reflux pendant 4 heures puis on filtre et on évapore l'acide acétique sous pression réduite. On reprend par du benzène et on filtre à nouveau. La solution benzénique est ensuite lavée par une solution aqueuse de carbonate de sodium. L'extraction est ensuite achevée de la manière habituelle. Le résidu (60 mg) est chromatographié sur de la silice à 10 % de nitrate d'argent.

L'élution par du chlorure de méthylène donne le mélange de dérivé 106 et 105 (40 mg).

U.V. λ 238 mμ (ε 3.200) 244 mμ (ε 3.600) 252 (ε 2.100) dans l'éthanol

I.R. 1760 cm^{-1} lactone ; 1740 cm^{-1} acétyls ; 1650 1270 et 1250 cm^{-1}

S.M. $M^{+\bullet}$ 514 $M^{+\bullet}$ 512

R.M.N. 4s 0,90 0,91 1,13 1,20 ; 1s 1,36 méthyle 21 ; 2s 2,06 $COCH_3$; m 4,10 $\underline{CH_2}OCOCH_3$; m 4,53 $\underline{CH}OCOCH_3$; m 5,33 et 5,36 protons oléfiniques.

Saponification douce du mélange 105 + 106 → 107 + 108.

A une solution du mélange 105 + 106 (40 mg) dans le méthanol (10 cm^3) on ajoute du carbonate de sodium (50 mg) en solution dans l'eau (5 cm^3). On agite à la température ambiante pendant 2 heures. On dilue à l'eau et on extrait de la manière habituelle.

Le résidu est purifié par chromatographie sur couche épaisse et donne le mélange 107 + 108 (25 mg).

U.V. λ 238 mμ (ε 3.100) 244 mμ (ε 3.700) 252 mμ (ε 2.200) dans l'éthanol.

I.R. 1760 cm^{-1} lactone ; 1740 cm^{-1} acetyl ; 1650 cm^{-1} 1270 et 1250 cm^{-1}

S.M. $M^{+\bullet}$ 472 $M^{+\bullet}$ 470

R.M.N. 4s 0,86 0,90 1,11 1,16 ; s 1,36 méthyle 21 ; 1s 2,03 $OCO\underline{CH_3}$; m 3,60 $\underline{CH_2}OH$; m 4,46 $\underline{CH}OCOCH$ m 5,13 et 5,46 protons oléfiniques.

CHAPITRE VI

Préparation de l'acetyl alcool 109.

A une suspension de tournure de magnesium (500 mg) dans l'éther anhydre (20 cm^3) on ajoute goutte à goutte une solution de bromure d'isohexyl (2 cm^3) dans l'éther anhydre (10 cm^3). L'agitation est poursuivie une heure sous azote.

L'acétyl cétone 63 (100 mg) en solution dans de l'éther anhydre (10 cm^3) est ajoutée à la solution de réactif de Grignard. Après 3 heures d'agitation sous azote, on introduit une solution saturée de chlorure d'ammonium (5 cm^3). On filtre et on extrait de la manière habituelle. Le résidu (100 mg) est repris par de la pyridine (5 cm^3) on ajoute de l'anhydre acétique (0,5 cm^3) et on laisse à la température ambiante 16 heures. Puis on extrait de la manière habituelle. Le résidu est chromatographié sur silice. L'élution par du benzène donne l'acetyl alcool 109 (83 mg) qui cristallise dans l'acétone.

F 160° $(\alpha)_D$ +40°

Analyse $C_{32}H_{54}O_3$

	C	H	O
Calc %	78,96	11,18	9,86
trouvé	78,39	10,99	9,69

I.R. 1740 cm^{-1} 1250 cm^{-1} acetyl en 3

S.M. $M^{+\circ}$ 486

R.M.N. A.B. 0,33 0,60 (J=5) ; 4s 0,83 0,90 0,93 0,93 ; d 0,90 (J=5) méthyles 26 et 27 ; s 1,22 méthyle 21 ; s 2,03 $OCOCH_3$; m 4,50 $CHOCOCH_3$.

Préparation de la lactone 98 : 109 → 98.

Dans une solution d'acétyl alcool 109 (83 mg) dans la pyridine (10 cm^3) on fait barboter du chlorure de nitrosyl pendant une minute. On laisse reposer cette solution à température ambiante pendant 1 heure, et on extrait de la manière habituelle. Le résidu sec est repris par du benzène anhydre (10 cm^3) dans un tube en quartz et irradié pendant une heure par une lampe PHILIPS SP500, à fenêtres de quartz. La solution est ensuite évaporée à sec et reprise par de l'acétone (10 cm^3) on ajoute du réactif de Jones (0,5 cm^3) et on agite pendant 1 heure. Puis on extrait de la manière habituelle.

Le résidu (78 cm^3) est chromatographié sur silice. L'élution par du benzène donne la lactone 98 (28 mg) l'élution par du chlorure de méthylène donne de l'acetyl cetone 63 (41 mg). L'acetyl lactone 98 cristallise dans le méthanol.

F 242° $(\alpha)_D$ +15°

Analyse $C_{32}H_{50}O_4$

	C	H	O
Calc %	77,06	10,11	12,83
trouvé	77,26	9,95	13,10

I.R. 1740 cm^{-1} acetyl en 3 et lactone, 1250cm^{-1}

S.M. $M^{+\bullet}$ 498

R.M.N. partie A de A.B. 0,13 (J=5) ; 3s 0,83 0,93 0,93 ; d 0,92 (J=5) méthyles 26 et 27 ; 1s 1,40 méthyle 21 ; s 2,06 $OCOCH_3$; m 4,63 $CHOCOCH_3$.

Préparation du mélange d'oléfines 115 et 116 : 98 → 115 + 116.

On fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux pendant 1 heure,

dans une solution d'acetyl lactone 98 (20 mg) dans le chloroforme sans alcool (10 cm^3). Puis on lave avec une solution aqueuse de carbonate de sodium et on extrait de la manière habituelle.

Le résidu (20 mg) est repris par de l'acide acétique (10 cm^3) et on ajoute de l'anhydride sélénieux (10 mg). On porte à reflux pendant 4 heures puis on filtre et on évapore l'acide acétique sous pression réduite. On reprend par du benzène et on filtre à nouveau.

La solution benzénique est ensuite lavée par une solution aqueuse de carbonate de sodium. L'extraction est ensuite achevée de la manière habituelle.

Le résidu (18 mg) est chromatographié sur de la silice à 10 % de nitrate d'argent. L'élution par du benzène donne le mélange d'oléfines 115 + 116 (3 mg).

S.M. $M^{+\bullet}$ 498 $M^{+\bullet}$ 496

U.V. λ 237 mμ (ε 2.260) λ max 244 mμ (ε 2.400) 252 mμ (ε 1.600).

3 acetyl Seychellogenine (2).

F 214-217° $(\alpha)_D$ +21°

I.R. ((KBr) 1763 lactone 1736 ester en 3 1.650 1240cm^{-1}

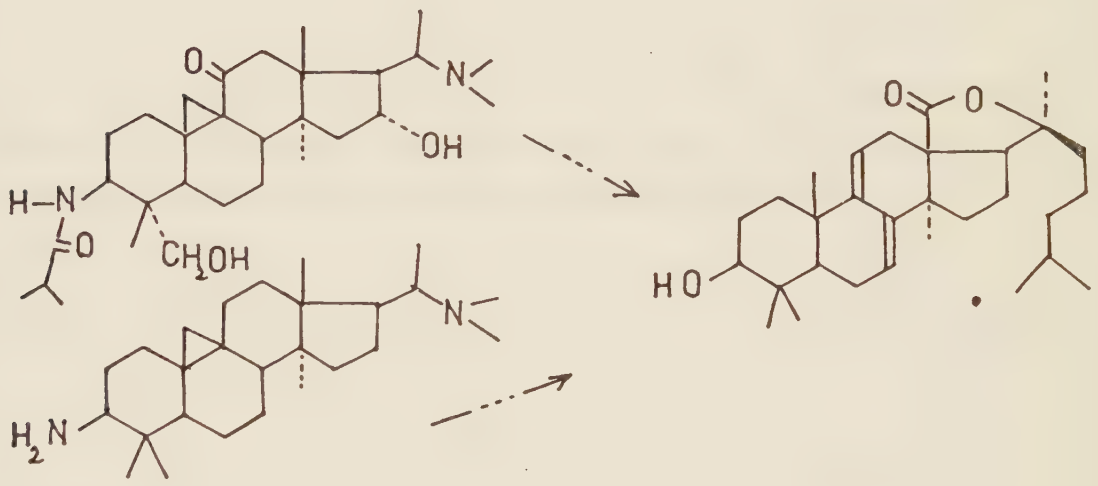
U.V. λ max : 237 mμ (ε 11.500) 244 mμ (ε 12.700) 252 mμ (ε 9.100).

R.M.N. 4s 0,83 0,91 0,98 1,13 ; d 0,96 (J=6) ; s 1,40 méthyle 21 ; s 2,05 $OCOCH_3$; m 4,5 $\underline{CH}OCOCH_3$; m 5,5 protons definiques

S.M. $M^{+\bullet}$ 496 $M^{+\bullet}$ 498.

CONCLUSION

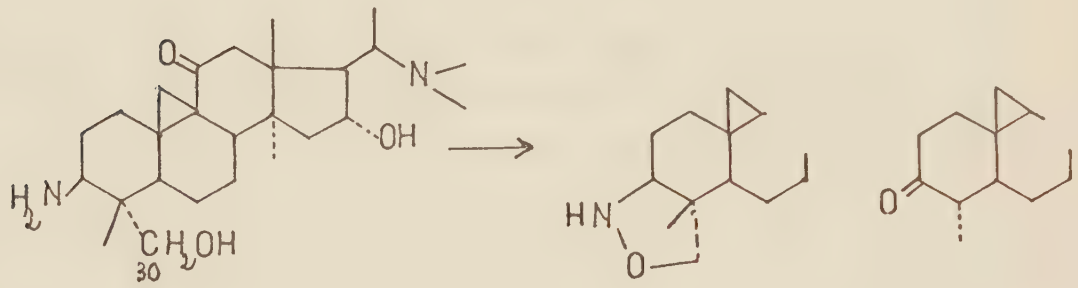
Une étude de la réactivité des différentes fonctions des alcaloïdes des Buxus a été réalisée dans le but d'effectuer la synthèse partielle de la seychellogenine, genine extraite des holothuries ou concombres marins.



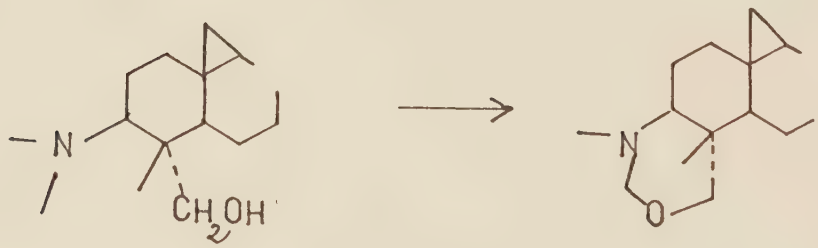
Les fonctions en 3 et 30 des alcaloïdes des buis font l'objet de réactions de voisinage :

- L'hydrolyse d'un amide en 3 est assistée par l'alcool en 30 ;

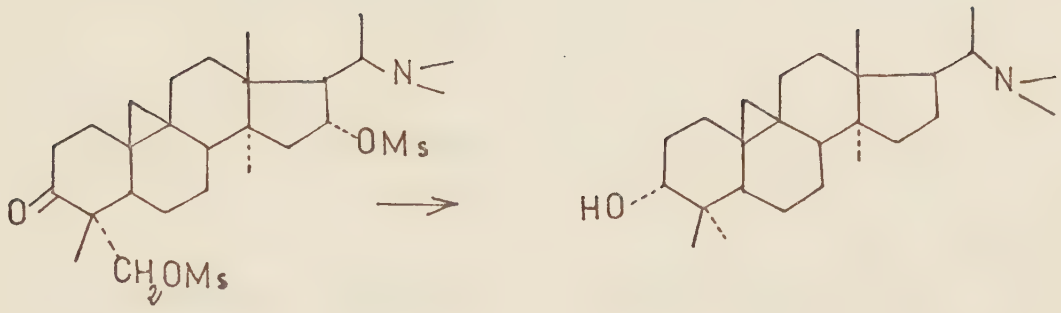
- La réaction de RUSCHIG sur une amine primaire en 3 voisine d'un alcool en 30 conduit soit à un oxazolanne, soit à un produit d'élimination de formol.



- L'oxydation chimique ou photochimique d'une amine tertiaire en 3 alcool 30 conduit à des oxazannes.



- La réduction d'une cétone en 3 voisine d'un ester méthan sulfonique en 30 peut conduire à un alcool 3α axial.



L'étude des cyclisations radicalaires entre 18 et 20 dans la série des triterpènes tetracycliques, sur des alcools secondaires provenant des alcaloïdes de buis, et tertiaires provenant du cycloartenol, a été réalisée. Seule la réaction de Barton (photolyse des nitrites) a permis d'accéder à des lactones 18→20.

L'addition de réactifs de Grignard a été effectuée sur la (5α) pregnanone 20 et sur la méthylcarboxylate 13β nor 18 (5α) pregnanone 20.

L'attaque est stéréosélective sur la 5α pregnanone 20 et conduit à un alcool tertiaire 20S.

Le sens de l'attaque du réactif de Grignard sur la méthylcarboxylate 13β nor 18 (5α) pregnanone 20 dépend du solvant de la réaction :

. Dans le benzène la réaction conduit à 75 % de dérivé lactonique 20R et 25 % de dérivé lactonique 20S.

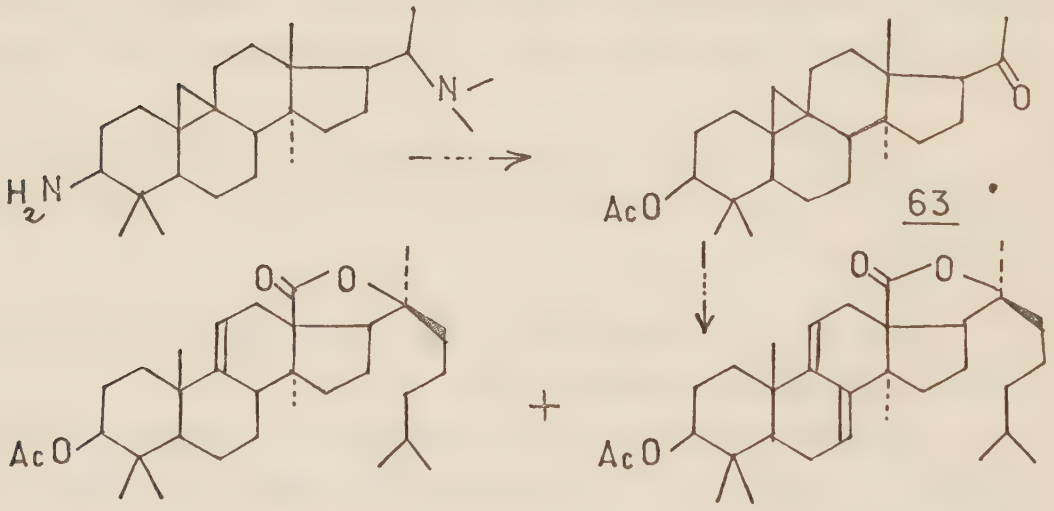
. Dans l'éther 50 % de chaque isomère est obtenu.

. Dans la THF on obtient plus de 90 % de dérivé lactonique 20S.

Ces différences de réactivité sont expliquées par une complexation compétitive du réactif de Grignard soit par l'ester méthylique en 18, soit par le solvant.

La stéréochimie 20S a été attribuée à la seychellogenine par comparaison des spectres 'H RMN de dérivés lactonique 18 → 20, 20R et 20S.

La synthèse de la seychellogenine a été réalisée à partir de la cycloprotobuxine F en 9 étapes. Le dérivé 63 intermédiaire a été préparé également à partir de la Nisobutyrylcycloxobuxidine F et du cycloartenol. Cette synthèse conduit au mélange d'acetyl 3 seychellogenine 115 et d'acétyl 3 dihydroseychellogenine 116.



BIBLIOGRAPHIE

(1) J.D. CHANLEY et al. Ann. N.Y. Acad. Sci. (1960) 90, 902.

(2) P. ROLLER, B. TURSCH et C. DJERASSI J. Org. Chem. (1970) 35, 2.585.

(3) H.R. BENTLEY, J.A. HENRY, D.S. IRVINE et F.S. SPRING J. Chem. Soc. (1953) 3.673.

(4) D. HERLEM Thèse d'Etat Paris (1967).

(5) A. MILLIET Thèse de 3ème cycle Orsay (1966).

(6) M.J. MAGDELEINE Thèse d'Université Orsay (1969).

(7) R.S. RAZAFINDRAMBAO Thèse de Pharmacie Paris (1971).

(8) J.D. CHANLEY et C. ROSSI Tetrahedron (1969) 25, 1.897, 1.911.

(9) "Chemistry of Marine Natural Products" par SCHEUER Acad. Press N.Y. (1973) p. 23.

(10) G.B. ELYAKOV, T.A. KUZNETSOVA, A.K. DZIZENKO Y.N. ELKIN, T. Letters (1969) 1.151.

(11) G. HABERMEHL et G. VOLKWEIN Justus Liebigs Ann. Chem. (1970) 731, 53.

(12) F. KHUONG HUU, D. HERLEM, J.J.H. SIMES Bull. Soc. Chim. (1969) 258.

(13) J. BROOME, B.R. BROWN, A. ROBERTS, A.M.S. WHITE J. Chem. Soc. (1960) 1.406.

(14) A. ROMEO, M.P. PARADISI, J. Org. Chem. (1972) 37, 46.

(15) H. RUSCHIG, W. FRISTCH, J. SCHMIDT-THOME et W. HAEDE Ber. (1955) 88, 883.

(16) F. KHUONG HUU LAINE, A. MILLIET, N.G. BISSET et R. GOUTAREL Bull. Soc. Chim. (1966) 1.216.

(17) F. KHUONG HUU, D. HERLEM, A. MILLIET Bull. Soc. Chim. (1969) 256.

(18) T. NAKANO et S. TERAO J. Chem. Soc. (1965) 4.512.

(19) P.G. GASSMAN Accounts of chem. Res. (1970) 26.

(20) A. CAVE Thèse d'Etat Paris (1968).

(21) L.M. BERTOWITZ, P.N. RYLANDER J. Am. Chem. Soc. (1958) 80, 6.682.

(22) J.C. SHEELAN, R.W. TULIS J. Org. Chem. (1974) 39, 2.264.

(23) M. FETIZON, M. GOLFIER C. R. Acad. Sci. (1968) 267C, 900.

(25) D. HERLEM, Y. HUBERT BRIERRE, F. KHUONG HUU, R. GOUTAREL Tetrahedron (1973) 29, 2.195.

(26) D. HERLEM, Y. HUBERT BRIERRE, F. KHUONG HUU, T. Letters (1973) 42, 4.173.

(27) F. KHUONG HUU et D. HERLEM, T. Letters (1970) 42, 3.649.

(28) A. BOWERS, T.G. HALSALL et G.C. SAYER J. Chem. Soc. (1954) 3.070.

(29) J.E. JOHNSON, R.H. BLIZZARD et H.W. CARHART J. Am. Soc. (1948) 70, 3.664.

(30) M. AKHTAR et S. MARSH J. Chem. Soc. C (1966) 935.

(31) W. VOSER, M.V. MIJOVIC, O. JEGER, L. RUZICKA Helv. Chem. Acta, (1951) 34, 1.585.

(32) M. FETIZON, F.J. KAKIS, V. IGNATIADOU-RAGOUSSIS J. Org. Chem. (1974) 39, 1959.

(33) S. SAREL, Y. SHALON, Y. YANUKA, T. Letters (1969) 961.

(34) K. LOFFLER, C. FREYTAG Chem. Ber. (1909) 42, 3.427.

(35) A.L.J. BECKWITH, J.E. GOODRICH Aust. J. Chem. (1965) 18, 747.

(36) D.H.R. BARTON, A.L.J. BECKWITH, A.J. GOOSEN J. Chem. Soc. (1965) 181.

(37) P. HODGE, G.M. PERRY, M. POLLARD Steroïds (1974) 24, 79.

(38) J.P. CALAME Thèse de l'Ecole Polytechnique de Zurich (1965).

(39) A.G. HORTMANN, R.E. YOUNGSTROM J. Org. Chem. (1969) 34, 3.392.

(40) A. MIJARES, D.F. CARGILL, J.A. GASEL et S. LIEBERMAN J. Org. Chem. (1967) 32, 810.

(41) C.H. ROBINSON, P. HOFER Chem. and Ind. (1966) 377.

(42) N.K. CHAUDHURI, J.G. WILLIAMS, R. NICKOLSON et M. GUT J. Org. Chem. (1969) 34, 3.759.

(43) K. HEULER et J. KALVODA "Organic Reactions in steroïd Chemistry" ed. Fried et Edwards (1972) Vol. II, 237.

(44) M. AKHTAR "Advances in Photochemistry" (1964) Vol. 2, 263.

(45) J.W. WILT "Free Radicals" ed. J.K. Kochi, Vol. I, 378.

(46) G. CAINELLI, M. Lj. MIHAILOVIC, D. ARIGONI et O. JEGER Helv. Chim. Acta (1959) 42, 1.124.

(47) Ch. MEYSTRE, K. HEUSLER, J. KALVODA, P. WIELAND, G. ANNER, A. WETTSTEIN, Helv. Chim. Acta (1962) 45, 1.317.

(48) M. AKHTAR et D.H.R. BARTON J. Am. Chem. Soc. (1961) 83, 2.213.

(49) A.L. NUSSBAUM, F.E. CARLON, E.P. OLIVETO, E. TOWNLEY, P. KABASAKALIAN et D.H.R. BARTON, Tetrahedron (1962) 18, 373.

(50) R.A. SNEEN et N.P. MATHENY J. Am. Chem. Soc. (1964) 86, 3.905, 5.503.

(51) M. AKHTAR, P. HUNT et P.B. DEWHURST J. Am. Chem. Soc. (1965) 87, 1.807.

(52) J. KALVODA et K. HEUSLER Synthesis (1971) 501.

(53) D.M.S. WHEELER et M. WHEELER "Org. Reac. in Ster. Chem." ed. Fried et Edwards, Vol. I, 61.

(54) F. KHUONG HUU et A. MILLIET C. R. Acad. Sci. (1971) 273C, 437.

(55) A. MILLIET, M.J. MAGDELEINE et F. KHUONG HUU C. R. Acad. Sci. (1972) 275C, 335.

(56) P. ROLLER, C. DJERASSI J. Chem. Soc. (C) (1970) 1089.

(57) A. DUCRUIX, C. PASCARD-BILLY, M. DEVYS, M. BARBIER et E. LEDERER J.C.S. Chem. Com. (1973) 929.

(58) P. GRAY et A. WILLIAMS Chem. Rev. (1959) 59, 239.

(59) M.M. JANOT, Q. KHUONG HUU, R. GOUTAREL C. R. Acad. Sci. (1958) 246C, 3.076.

(60) E.L. ELIEL "Conformational Analysis" Interscience (1965) 256.

(61) M.V. GRIGNARD C.R. Acad. Sci. CXXXIV, 849.

(62) E.C. ASHBY Bull. Soc. Chim. (1972) 2.133.

(63) H. NORMANT Bull. Soc. Chim. (1972) 2.162.

(64) A. MILLIET et F. KHUONG HUU T. letters (1974) 23, 1.939.

(65) J.C. GRAMAIN, H.P. HUSSON et P. POTIER Bull. Soc. Chim. (1969) 10, 3.585.

(66) P. DE MAYO Perf. Ess. Oil. Rec. (1958) 49, 238.

(67) D.H.R. BARTON J. Chem. Soc. (1951) 1.444.

(68) J.F. CAVALLA, J.F. McGHIE J. Chem. Soc. (1951) 744, 834, 3.142.

(69) A. BOWERS, T.G. HALSALL, E.R.H. JONES et A.J. LEMIN J. Chem. Soc. (1953) 2.548.

(70) G. OUR ISSON, P. CRABBE et O.R. RODIG "Tetracyclic triterpenes" ed. Hermann (1961) p. 51.

(71) A.R. BENTLEY, J.A. HENRY, D.S. IRVINE et F.S. SPRING J. Chem. Soc. (1953) 3.673.

(72) D. HERLEM, F. KHUONG HUU et R. GOUTAREL Bull. Soc. Chim. (1968) 763.

(73) J. EINHORN, C. MONNERET et Q. KHUONG HUU Bull. Soc. Chim. (1973) 296.

(74) G. LUKACS, M. SANGARE Travaux non publiés.

(75) J. GUILHEM Acta. Cryst. (à paraître).

(76) D. HERLEM, F. KHUONG HUU, E. STANILAS et R. GOUTAREL Bull. Soc. Chim. (1965) 657.

(77) A. GAUDEMER, J. POLONSKY, E. WENKERT Bull. Soc. Chim. (1964) 407.